

DIE KLINIK DER VERGIFTUNGEN MIT ANALEPTIKA, ANOREKTIKA,
ANTIHYPOTONIKA UND XANTHINDERIVATEN BEI KLEINKINDERN

Brigitte Weber

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Die Klinik der Vergiftungen mit Analeptika, Anorektika,
Antihypotonika und Xanthinderivaten bei Kleinkindern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Brigitte Weber

aus

Traunstein

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. D. Adam

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. - B. Hadorn

Dekan: Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.1986

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der Kapitel und Seitenzahlen

1.	Einleitung	1
2.	Grundlagen	2
3.1.	Mathematik	3
3.2.	Physik	4
3.3.	Chemie	5
3.4.	Biologie	6
3.5.	Geographie	7
3.6.	Historie	8
3.7.	Politik	9
3.8.	Recht	10
3.9.	Wirtschaft	11
3.10.	Kunst	12
3.11.	Sport	13
3.12.	Medizin	14
3.13.	Technologie	15
3.14.	Umwelt	16
3.15.	Sozialwissenschaften	17
3.16.	Psychologie	18
3.17.	Pädagogik	19
3.18.	Philosophie	20
3.19.	Religion	21
3.20.	Genderstudien	22
3.21.	Interdisziplinäre Studien	23
3.22.	Studienberatung	24
3.23.	Studienwahl	25
3.24.	Studienfinanzierung	26
3.25.	Studienorganisation	27
3.26.	Studienleistungen	28
3.27.	Studienberuf	29
3.28.	Studienberufswahl	30
3.29.	Studienberufswahl	31
3.30.	Studienberufswahl	32
3.31.	Studienberufswahl	33
3.32.	Studienberufswahl	34
3.33.	Studienberufswahl	35
3.34.	Studienberufswahl	36
3.35.	Studienberufswahl	37
3.36.	Studienberufswahl	38
3.37.	Studienberufswahl	39
3.38.	Studienberufswahl	40
3.39.	Studienberufswahl	41
3.40.	Studienberufswahl	42
3.41.	Studienberufswahl	43
3.42.	Studienberufswahl	44
3.43.	Studienberufswahl	45
3.44.	Studienberufswahl	46
3.45.	Studienberufswahl	47
3.46.	Studienberufswahl	48
3.47.	Studienberufswahl	49
3.48.	Studienberufswahl	50
3.49.	Studienberufswahl	51
3.50.	Studienberufswahl	52
3.51.	Studienberufswahl	53
3.52.	Studienberufswahl	54
3.53.	Studienberufswahl	55
3.54.	Studienberufswahl	56
3.55.	Studienberufswahl	57
3.56.	Studienberufswahl	58
3.57.	Studienberufswahl	59
3.58.	Studienberufswahl	60
3.59.	Studienberufswahl	61
3.60.	Studienberufswahl	62
3.61.	Studienberufswahl	63
3.62.	Studienberufswahl	64
3.63.	Studienberufswahl	65
3.64.	Studienberufswahl	66
3.65.	Studienberufswahl	67
3.66.	Studienberufswahl	68
3.67.	Studienberufswahl	69
3.68.	Studienberufswahl	70
3.69.	Studienberufswahl	71
3.70.	Studienberufswahl	72
3.71.	Studienberufswahl	73
3.72.	Studienberufswahl	74
3.73.	Studienberufswahl	75
3.74.	Studienberufswahl	76
3.75.	Studienberufswahl	77
3.76.	Studienberufswahl	78
3.77.	Studienberufswahl	79
3.78.	Studienberufswahl	80
3.79.	Studienberufswahl	81
3.80.	Studienberufswahl	82
3.81.	Studienberufswahl	83
3.82.	Studienberufswahl	84
3.83.	Studienberufswahl	85
3.84.	Studienberufswahl	86
3.85.	Studienberufswahl	87
3.86.	Studienberufswahl	88
3.87.	Studienberufswahl	89
3.88.	Studienberufswahl	90
3.89.	Studienberufswahl	91
3.90.	Studienberufswahl	92
3.91.	Studienberufswahl	93
3.92.	Studienberufswahl	94
3.93.	Studienberufswahl	95
3.94.	Studienberufswahl	96
3.95.	Studienberufswahl	97
3.96.	Studienberufswahl	98
3.97.	Studienberufswahl	99
3.98.	Studienberufswahl	100
3.99.	Studienberufswahl	101
3.100.	Studienberufswahl	102

meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	
2.	ANALEPTIKA	1
2.1.	Bemegrid	2
2.2.	Campher	4
2.3.	Doxapram	7
2.4.	Fominoben	10
2.5.	Lobelin	13
2.6.	Nikethamid	16
2.7.	Pentylentetrazol	19
2.8.	Prethcamid	22
3.	ANOREKTIKA	25
3.1.	Diethylpropion	26
3.2.	Fenfluramin	29
3.3.	Mazindol	32
3.4.	Norpseudoephedrin	35
3.5.	Propylhexedrin	39
4.	ANTIHYPOTONIKA	42
4.1.	Adrenalin	43
4.2.	Angiotensin	48
4.3.	Dihydroergotamin	51
4.4.	Dobutamin	56
4.5.	Dopamin	59
4.6.	Ephedrin	64
4.7.	Etilefrin	68
4.8.	Fludrocortison	72
4.9.	Heptaminol	75
4.10	Metaraminol	79
4.11.	Noradrenalin	82

4.12.	Norfenefrin	86
4.13.	Octopamin	90
4.14.	Phenylephrin	93
4.15.	Pholedrin	96

5.	XANTHINDERIVATE	99
5.1.	Theophyllin	100
5.2.	Acepihyllin	109
5.3.	Diprophyllin	109
5.4.	Proxiphyllin	109
5.5.	Theobromin	109

1. EINLEITUNG

Die im folgenden abgehandelten Wirkstoffe, die, in Überdosierung angewendet oder bei Kindern, insbesondere bei Kleinkindern und Säuglingen, auch schon bei therapeutisch empfohlenen Dosen zu den beschriebenen, zum Teil lebensbedrohlichen Vergiftungserscheinungen führen können, sind allesamt im Handel erhältlich, teilweise ohne besondere Warnhinweise, gerade was ihre Gefährlichkeit bei Kindern betrifft. Bekanntlich genügt bei Kleinkindern schon 1/20 der Erwachsenenendosis, um gleiche Reaktionen hervorzurufen.

Besonders betroffen sind die Gruppen Analeptika und Anorektika, wo auch weitgehend neuere Literatur und neuere Forschungsergebnisse fehlen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

2. ANALEPTIKA

BEMEGRID

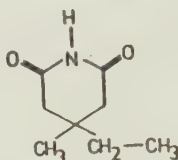
Name

generic name: Bemegrid

Synonyma: β - β -Methyl-ethyl-glutarimid; 4-Ethyl-4-methyl-2,6-piperidindion; 3-Ethyl-3-methyl-glutarimid; 4-Ethyl-4-methyl-2,6-dioxopiperidin; Methetarimid;

Summenformel: $C_8H_{13}NO_2$

Strukturformel:



Beschaffenheit

kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; löslich in Wasser und Alkohol, teilweise löslich in Aceton, Chloroform, Ether; MG = 155,19; SP = 127°C

Vorkommen

Eucraton^R ad injectionem: 1 Amp. á 10ml enthält 50mg Bemegrid
(Nordmark)

Eucraton^R ad infusionem: 1 Flasche á 100ml enthält 500mg Bemegrid
(Nordmark)

Verwendung

früher bei Lähmung des Atemzentrums nach Schlafmittelvergiftung und Barbituratnarkose, bei Neugeborenenasphyxie, Zerebralsklerose (jedoch noch heute in Eucraton^R im Handel)

Kontraindikation

heute wegen besserer Alternativen kaum mehr verwendet; obsolet bei Epilepsie, Vergiftungen mit Substanzen, die die Krampfeigung erhöhen z.B. Phenothiazine, CO, Herzerkrankung, Hypertonie

Wirkungscharakter

Erregung der rostralen Teile der Formatio reticularis, wo Neurone des Herz- und Kreislaufzentrums, sowie des Atemzentrums liegen;

als Folge ergibt sich Abflachung einer tiefen Narkose in ein Stadium mit erhaltenen Schutzreflexen und stabileren Herz-Kreislauf-Verhältnissen.

Bei Überdosierung Krampfgift; daher ist an seine Stelle die Beatmung getreten.

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: rasche Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt, meist aber intravenöse Verabreichung wegen sofortigem Wirkungseintritt; rasche und gleichmäßige Verteilung in allen Geweben

Dosierung: bei Neugeborenen einmalig 5-10mg/kg KG i.v. in die Nabelvene verdünnt mit Kochsalzlösung;

bei Schlafmittelvergiftung alle 3-5-10min. 50-100mg i.v.

Toxizität

LD₅₀ Mäuse, Ratten 17mg/kg KG i.v.

Die therapeutische Breite ist relativ groß.

Symptome

Reflexsteigerung, Muskelzucken, Unruhe, Hyperventilation

Erbrechen

Herzarrhythmien, Hypotonie, Schock

Euphorie, Verwirrung, visuelle Halluzinationen, epileptische

Potentiale im EEG, Krämpfe des Stammhirns besonders bei Methaqualon- und Gluthetimidvergiftung

Therapie

Absetzen des Medikamentes

Beatmen

bei Krämpfen Diazepam oder Thiopental

im Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat

Literatur

Über Bemegrid wurden in den letzten Jahren keine neuen Artikel veröffentlicht.

CAMPHER

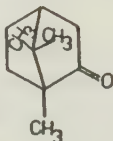
Name

generic name: Campher

Synonyma: 1,7,7-Trimethylbicyclo-(2.2.1)-heptan-2-dion; 2-Bornanon;
2-Camphanon; 2-Keto-1,7,7-trimethylnorcamphan;

Summenformel: $C_{10}H_{16}O$

Strukturformel:



Beschaffenheit

farblose, durchsichtige Kristalle oder Pulver mit durchdringendem aromatischen Geruch und scharfem aromatischen Geschmack, gut löslich in Alkohol und fetten Ölen, schlecht löslich in Wasser;

MG = 152,2; kalt aufbewahren!

Vorkommen

aus dem Holz von Cinnamomum camphora gewonnen oder synthetisch hergestellt; Im Handel als:

Oleum camphoratum Amphiolen^R: 1 Amphiole á 2ml ölicher Lösung enthält 0,4g Campher (Cascan)

Verwendung

als Atem- und Kreislaufstimulans bei Kollaps, als mildes Expectorans; äußerlich in hyperämisierenden, analgetischen Salben bei Neuralgien, Fibrositis u.ä.

Wirkungscharakter

zentrales Analeptikum, Stimulation des Atem- und Vasomotorenzentrums, Excitans der Großhirnrinde;
erregend auf Uterusmuskulatur, lähmend auf Muskulatur von Darm, Gallenblas, Bronchien, Arterien; lokalanästhetisch; in hohen Dosen Krampfgift!

Stoffwechselverhalten

wird über Schleimhäute und durch Inhalation resorbiert!

gute Depotwirkung im Gewebe, aber unsichere Resorptionsquote;

Metabolismus: Campher wird schnell in der Leber abgebaut durch
Oxidation und Glucuronidierung

Dosierung: 1-2x/d 1 Amp. à 0,4g i.m.

Toxizität

10-20g oral führen zu schweren Vergiftungen, 6g s.c. sind tödlich!

Bei Kindern kann schon 1g tödlich wirken!

Symptome

Vergiftungen entstehen häufig nach Einnahme von Campheröl oder campherhaltiger Salbe oder durch Einreiben der Nasenschleimhäute bei Kindern!

Übelkeit, Erbrechen, Koliken

Kopfschmerz, Schwindel, Rauschzustand ähnlich dem Alkoholrausch mit Sinnestäuschungen und Wahnideen (Delirium)

epileptische Krämpfe, Lähmungen, Atemnot, Atemluft mit charakteristischem aromatischem Geruch

Anurie

Nachweis

UV-Spektrometrie

Therapie

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung, Paraffinöl, Na_2SO_4

keine sonstigen Fette oder Öle (wirken resorptionsfördernd!)

Diazepam bei Krämpfe

bei Schock Plasmaexpander, Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat,
Beatmung

bei Anurie Hämodialyse

Hämo-perfusion mit Kohle

Literatur

Joly, C.: Acute poisoning by camphor administered externally in an infant. Am Pediatr (Paris) 27(6); 395-6 (1980)

Mack, RB.: Camphor poisoning. NC Med J 42(4); 278 (1981)

Mascie-Taylor, BH.: Camphor intoxication treated by charcoal hemo-perfusion. Postgrad Med J 57(673); 725-6 (1981)

Varano, C.: Mistaken ingestion of camphorated oil for castor oil (letter). Am J Hosp Pharm 37(2); 176 (1980)

DOXAPRAM

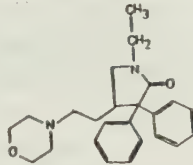
Name

generic name: Doxapram

Synonyma: 1-Ethyl-4-(morpholinoethyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinon;

Summenformel: $C_{24}H_{30}N_2O_2$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; löslich in Chloroform, Wasser, schlecht löslich in Alkohol, nicht löslich in Ether; wird durch alkalische Lösungen ausgefällt; MG = 378,5

Vorkommen

Dopram^R Amp.: 1 Amp. á 1ml enthält 20mg Doxapram-HCl (Brenner)

Verwendung

postoperative, postnarkotische oder medikamentös bedingte Atemstörungen, respiratorische Insuffizienz bei chronischen Lungenerkrankungen, Übergewicht-Hypoventilations-Syndrom, angeborenes zentrales Hypoventilations-Syndrom

Kontraindikation

schwere Hypertonie, Koronarerkrankung, Thyreotoxikose, Obstruktion der Luftwege, akutes Bronchialasthma, Apoplexie, Epilepsie, Kinder unter 12 Jahren

Wirkungscharakter

Durch Stimulation der Carotissinus-Rezeptoren wirkt Doxapram stark analeptisch. Eine direkte Wirkung auf die Atmungsneurone der Medulla oblongata und/oder auf spinale Motoneurone der Atemmuskulatur wird diskutiert.

Der arterielle Blutdruck steigt. Bei gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmern und Sympathomimetika kann es zu additivem Pressoreffekt

kommen.

Doxapram fördert die endogene Epinephrinfreisetzung, daher müssen Anästhetika und andere Medikamente, die gegen Katecholamine sensibilisieren, mindestens 10min. vorher abgesetzt werden.

Stoffwechselverhalten

Doxapram wirkt, i.v. appliziert, sofort, die Wirkung dauert 3-5min. wegen der kurzen HWZ. Bei wiederholter Anwendung scheint Kumulation möglich. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere.

Dosierung: 0,5-1,3mg/kg langsam i.v.

1-3mg/min. per infusionem z.B. mit 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Dextran-Lösung; nicht mit alkalischen Lösungen infundieren, da es zu Ausfällung kommt.

Toxizität

relativ große therapeutische Breite

Symptome

Nebenwirkungen sind sehr selten, treten aber bei älteren Patienten mit Alkoholabusus oder Leberschäden öfter und in schwererer Form auf. Beobachtet werden:

Schwitzen, Pruritus, Wärmegefühl in der Damngegend

Übelkeit, Erbrechen

Muskelzuckungen, Broncho-, Laryngospasmus

Tachykardie, Blutdrucksteigerung

Kopfschmerzen, Unruhe, Tremor, Verwirrung, Desorientiertheit, Krämpfe, Psychosen mit Halluzinationen, Atemlähmung

bei paravenöser Infusion kann es zu Thrombophlebitiden, bei zu schneller Injektion zu Hämolyse kommen.

Nachweis

Gas-, Dünnschichtchromatographie

Infrarotspektrometrie

Therapie

bei Krämpfen und Psychosen Diazepam

im Schock Plasmaexpander, Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat

bei ausgeprägtem anticholinergen Bild Physostigmin als Antidot

Literatur

Baxter, AD: Side-effects of doxapram infusion. Eur J Int Care Med 2; 87-88 (1976)

Folgering, H., Vis, A., Ponte, J.: Ventilatory and circulatory effects of doxapram. Bull Europ Phys Resp 17; 237-41 (1981)

Riddell, PL., Robertson, GS: Use of doxapram as an arousal agent in outpatient general anaesthesia. Brit J Anaest 50; 921-24; (1981)

FOMINO BEN

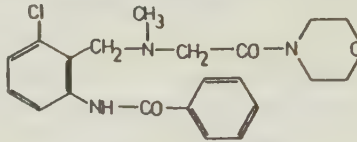
Name

generic name: Fominoben

Synonyma: 2-(N-Methyl)-N-morpholino-carbonyl-methyl-aminomethyl-benzanilid; 3-Chloro- α -(methyilmorpholinocarbonyl)-methyl-amino-o-benzotolnolid; 3-Chloro- β -(N-methyl-N-(morpholinocarbonyl)-methyl)-aminomethyl-benzanilid;

Summenformel: $C_{21}H_{24}ClN_3O_3$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, kristallines Pulver; löslich in Wasser und wäßriger Weinsäure; Ausflockung bei Zusatz alkalischer Lösungen;

Vorkommen

Noleptan^R Amp.: 1 Amp. à 5ml enthält 40mg Fominoben-HCl (Thomae)

Noleptan^R Drg.: 1 Drg. enthält 160mg Fominoben-HCl (Thomae)

Verwendung

chronische Bronchitis, Emphysebronchitis, Cor pulmonale, Intensivpflege zur Anregung gestörter Atmung, postoperativ bei Atemdepression, bei Reizhusten

Kontraindikation

Epilepsie, akute, asthmatische Atemnot

Wirkungscharakter

zentrales Analeptikum; verbessert die alveoläre Ventilation und ökonomisiert die Lungendurchblutung. Der O_2 -Druck im arteriellen Blut steigt.

Auf lange Sicht soll durch Verbesserung des arteriellen O_2 -Drucks der gesamte Lungengefäßwiderstand abnehmen im Sinn eines umgekehrten Euler-Liljestrand-Mechanismus.

Fominoben dämpft auch das Hustenzentrum.

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: orale Resorption ca. 65%, HWZ 7-9Std., wird nahezu vollständig metabolisiert, 10 Metaboliten (55-65%) werden im Urin ausgeschieden, 4 Metaboliten (5%) erscheinen im Stuhl; nach 96Std. sind 80-90% des Stoffes ausgeschieden.

Wirkungseintritt nach oraler Aufnahme nach ca. 30min.

Dosierung: 2-3x/d 1 Drg. à 160mg

2-3x/d 1-2Amp. i.v., am besten per Infusionem

Toxizität

LD₅₀ Mäuse 2200mg/kg KG oral

LD₅₀ Ratten 1250mg/kg KG oral

LD₅₀ Meerschweinchen 2113mg/kg KG oral

Keine Teratogenität oder Entwicklungsstörungen bekannt.

Symptome

Magenbeschwerden, Brechreiz, Durchfall

Müdigkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Spannung, Unruhe, Tremor,

Krämpfe, Atemdepression, Schock

bei parenteraler Injektion Müdigkeit, Verwirrtheit

bei zu schneller Injektion Venenschmerzen

Nachweis

Dünnschichtchromatographie

Therapie

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung

Beatmung

bei Krämpfen Diazepam

im Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat

Literatur

Patsch, J.: Measurement of global diffusion capacity for CO, membrane diffusion capacity for CO and capillary blood volume in patients with bronchial emphysema after fomlnoben-HCl. *Arzneim Forsch*

29(2); 340-3 (1979)

Scholke, J.: Therapeutic results in chronic airways obstruction of a combination oxyethyltheophyllin and fominoben by injection and infusion. *Arzneim Forsch* 29(2); 337-40 (1979)

Siemon, G.: The effect of fominoben and oxyethyltheophyllin in combination on pulmonary function and pulmonary hemodynamics in chronic obstructive diseases of the airways. *Arzneim Forsch* 28(4); 698-700 (1978)

Völpel, S.: On the respiration analeptic effect of fominoben-HCl after administration of pethidine/promethazin. *Arzneim Forsch* 29(2); 334-6 (1979)

LOBELIN

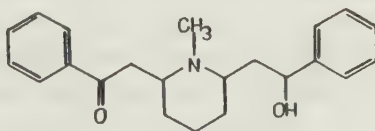
Name

generic name: Lobelin

Synonyma: 2-(2-Hydroxy-2-phenethyl)-N-methyl-6-phenacyl-piperidin;
2-(6-(2-Hydroxy-2-phenethyl)-1-methyl-2-piperidiny1)-1-phenylethanon; 2-(6-(β-Hydroxyphenethyl)-1-methyl-2-piperidiny1)-acetophanon;

Summenformel: $C_{22}H_{27}NO_2$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, geruchloses, kristallines oder körniges Pulver mit bitterem Geschmack; gut löslich in Chloroform, löslich in Wasser und Alkohol, wenig löslich in Ether; MG = 373,9: vor Licht schützen!

Vorkommen

besonders in Blättern und Spitzen von *Lobelia inflata* (indischer Tabak);

Handelspräparate.

Citotal^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 2mg Lobelinsulfat (Müller-Göppingen)

Ni-Perlen^R "L"-Lobelin: 1 Drg. enthält 2,5mg Lobelinsulfat

(Pharmalpina)

Robinia^Rcomp. Amp.: 1 Amp. à 2ml enthält 0,4ml *Lobelia inflata*

(Rödler)

Unilobin^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 2mg Lobelinsulfat (Badische Arzneimittel)

Verwendung

als Atemstimulans, zur Wiederbelebung Neugeborener, zur Nikotinentwöhnung

Wirkungscharakter

Lobelin wirkt an der postsynaptischen Membran ähnlich wie Nikotin; es depolarisiert die Membran ähnlich wie Acetylcholin, was anfänglich zu ganglionärer Erregung, bei längerer Einwirkung aber zu an-

haltender Depolarisation und damit zur Blockade der ganglionären Erregungsübertragung führt.

Es wirkt auf die sympathischen und parasympathischen Ganglien, das Nebennierenmark, medulläre Zentren, besonders das Brechzentrum, auf die Carotissinus- und Aortenrezeptoren.

Die Wirkung beträgt etwa $1/5 - 1/20$ der Nikotinwirkung.

Stoffwechselerverhalten

gute orale Resorption

Dosierung: zur Nikotinentwöhnung wird eine kurmäßige Behandlung über 3-4 Wochen empfohlen: anstelle von 3 gerauchten Zigaretten soll 1 Tbl. eingenommen werden (max. 10 Tbl. täglich) und dann langsam reduziert werden;

als Atemanaleptikum: Normaldosis 10mg i.m.

EMD 20mg oral, 6mg s.c., i.m., i.v.

TMD 100mg oral, 60mg s.c., i.m., i.v.

i.v. vorsichtig spritzen wegen Gefahr von Herz- und Kreislaufstillstand

Toxizität

geringe therapeutische Breite zwischen atemanaleptischer und konvulsiver Wirkung

Symptome

Übelkeit, Erbrechen, schwere Durchfälle, Gastroenteritis, Harndrang, Husten, Tremor, Schwindel, Schwitzen

Kollaps, Cheyne-Stokes-Atmung, Tachykardie, Hypotonie, Hypothermie, Arrhythmien, Paresen, Krämpfe, Atemlähmung, Koma

bei gleichzeitigem Nikotinkonsum: Schwitzen, Zittern

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie

Infrarot-, UV-Spektrometrie

Therapie

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung

Beatmen

bei Krämpfen Diazepam

im Schock Plasmaexpander, Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat

Literatur

Moniz de Bettencourt: Phentolamine and dbenamine action on the carotid reflexes induced by lobeline. C R Coc Biol (Paris) 171(2); 329-32 (1977)

Schuster, CR.: The effects od d-amphetamine, meproamate and lobeline on the cigarette smoking behaviour of normal human subjects. Nati Inst Drug Abus Res Monogr Ser 23; 91-9 (1979)

Silva Carvalho, L.: Effect of propanolol and pindolol on carotid reflexes induced by lobeline. C R Soc Biol (Paris) 175(3); 416-9 (1981)

NIKETHAMID

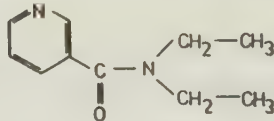
Name

generic name: Nikethamid

Synonyma: N,N-Diethyl-3-pyridincarboxamin; N,N-Diethylnikotinamid;
Nikotinsäurediethylamid; Pyridin-3-carbolsäurediethylamid;

Summenformel: $C_{10}H_{14}N_2O$

Strukturformel:



Beschaffenheit

farblose oder gelbliche, fast geruchlose, ölige Flüssigkeit oder Kristalle mit leicht bitterem Geschmack mit nachfolgendem schwachen Wärmegefühl; löslich in Wasser, Ether, Chloroform, Aceton etc., nicht löslich in alkalischen Lösungen; MG = 178,2; vor Licht und Feuchtigkeit schützen!

Vorkommen

Coramin^R Tropfen: 1ml (20 Tr.) enthält 0,25g Nikethamid (CIBA)

Cormed^R Tropfen: 1ml (20 Tr.) enthält 0,25g Nikethamid (Schwarzhaupt)

Verwendung

Ateminsuffizienz, Atemstörungen bei chronischer Bronchitis, Emphysem und in der Rekonvaleszenz bei älteren Leuten, bei Atemdepression nach Überdosierung von Medikamenten mit zentral depressiver Wirkung z.B. Barbiturate, Anästhetika, bei Asphyxia neonatorum

Kontraindikation

wegen besserer Alternativen wird Nikethamid heute kaum mehr empfohlen;

obsolet ist es bei Epilepsie, bei Vergiftungen mit Medikamenten, die die Krampfbereitschaft fördern, z.B. Phenothiazine, CO, bei Erregungszuständen, schwerer Hypertonie, Herzerkrankungen

Wirkungscharakter

zentrale Stimulation besonders des Herz-, Kreislauf- und Atemzentrums durch Exzitation erregender Neurone, bei hohen Dosen Umkehr in Atem-

Lähmung;

- steigert Frequenz und Tiefe der Atemzüge
- bewirkt leichte periphere Vasokonstriktion
- Weckwirkung: In niedrigen Dosen Steigerung der Leistungsfähigkeit, besonders der Motorik
- fördert den mikrosomalen Abbau von Bilirubin

Stoffwechselverhalten

schnelle orale Resorption, schnelle renale Ausscheidung; trotzdem kann es zu Kumulation führen

Wirkdauer 5-10min.

Applikation i.v., i.m., s.c. oder oral möglich; in Deutschland sind nur noch Präparate zur oralen Einnahme im Handel;

Dosierung: 250-800mg oral, 500mg parenteral

EMD 500mg oral, i.m., s.c., i.v.

TMD 1000mg

Toxizität

LD₅₀ Hasen 650mg/kg KG oral

LD₅₀ Ratten 240mg/kg KG s.c.

Symptome

tonisch-klonische Krämpfe, denen oft Niesen, Jucken, Rötung, Schwitzen, Schwindel, Erbrechen vorausgeht

Hypertonie, Tachykardie, Arrhythmien, Schock

bei stärkerer Überdosierung fehlen oft die Krämpfe, es tritt sofort Atemlähmung ein

Nachweis

Dünnschicht-, Papier- Gaschromatographie

Massenspektrometrie

Infrarot-, UV-Spektrometrie

Therapie

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung

bei Krämpfen Diazepam oder Thiopental

Beatmen

bei Schock Plasmaexpander, Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat

Literatur

Gilston, A.: Nikethamid for hiccough (letter). *Anaesthesia* 34(10); 1060 (1979)

Oksa, H., Pitkälä, T.: Selfpoisoning patients in an intensive care unit. *Am Clin Res* 13; 96-101 (1981)

PENTYLENTETRAZOL

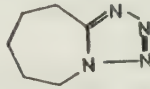
Name

generic name: Pentylentetrazol

Synonyma: Pentetrazol; 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-tetrazolo-(1,5)-azepin;
ß-Cyclopentamethylenetetrazol; 1,5-Pentamethyltetrazol;
6,7,8,9-Tetrahydro-5-azepotetrazol; 1,2,3-Tetrazacyclo-
hepta-8,2-cyclopentadien; 7,8,9,10-Tetrabicyclo-(5,3)-
8,10-decadien; Metrazol;

Summenformel: $C_6H_{10}N_4$

Strukturformel:



Beschaffenheit

geruchlose, farblose Kristalle oder weißes Pulver mit leicht schar-
fem, bitteren Geruch; gut löslich in Wasser und organischen Lösungs-
mitteln; 4,91%ige Lösung ist isoton mit Serum; SP = 57-60°C; MG =
138,17; vor Licht und Feuchtigkeit schützen!

Vorkommen

Cardiazol^R Tropfen: 1g (20gtt) enthält 100mg Pentetrazol (Knoll)
Ravalgen^R Kps.: 1 Kps. enthält 25mg Pentetrazol + 100mg Proxiphyllin
+ 120mg Inositolnikotinat (Zirkulin)
Sympathocard^R Tropfen: 1ml enthält 75mg Pentetrazol + 75mg Oxedrin
(Boehringer Ingelheim)
Veriazol^R Tropfen: 1g (20gtt) enthält 100mg Pentetrazol + 10mg Pho-
ledrinsulfat (Knoll)
Veriazol^R Injektionslösung: 1ml enthält 100mg Pentetrazol + 10mg
Pholedrinsulfat (Knoll)

Verwendung

zentral bedingte Kreislaufschwäche, gelstige Erschöpfungszustände,
Atemschwäche oder -kollaps während Anästhesie, Vergiftung mit Nar-
kosemitteln besonders Barbituraten, Unterstützung bei Herz-Kreis-
laufstillstand; früher in der Psychiatrie zur Krampftherapie;

Wegen heute besserer Alternativen wird Pentetrazol im allgemeinen nicht mehr empfohlen; trotzdem ist es noch in etlichen Präparaten im Handel!

Kontraindikation

Epilepsie, Vergiftungen mit Konvulsiva; Vorsicht bei Gravidität, Herzkranken und Hypertonie!

Wirkungscharakter

allgemeines zentrales Stimulans; wirkt exzitatorisch besonders auf Neurone des Atem- und Kreislaufzentrums; das Blutangebot in den Koronarien steigt; wirkt stark konvulsiv!

trizyklische Antidepressiva erniedrigen die Krampfschwellendosis, durch Elektroschock wird die Schwelle angehoben;

Bei Ratten fand man verringertes Ansprechen auf Pentetrazol nach Reduktion des Plasmafolsäurespiegels.

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: schnelle orale Resorption; schnelle und unveränderte Ausscheidung im Urin; Wirkdauer 3-8min.; HWZ 15min.

Dosierung: Einzeldosis 100mg, kann, falls erforderlich, alle 10-20 min. wiederholt werden;

bei schwerer Barbituratvergiftung Einzeldosis bis 500mg
empfohlene EMD: 0,3g oral, 0,2g s.c., i.m. oder i.v.
empfohlene TMD: 3,0g oral, 2,0g s.c., i.m. oder i.v.

Toxizität

LD₅₀ Ratte 170mg/kg KG peroral

Krampfdosis beim Menschen: 0,3-0,5g i.v.

0,9-1,5g s.c.

1,5-3,0g peroral

Letaldosis beim Menschen = doppelte Krampfdosis!

Symptome

- ZNS: epileptische Krämpfe, häufig mit Frakturen, Luxationen, danach Depression; Atemlähmung, Hypoxie, Schock;
- Auge: Blepharospasmen, Pupillenreaktionsstörungen, Lähmung äußerer Augenmuskeln

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie
Infrarot-, UV-Spektrometrie

Therapie

sofortige i.v.-Injektion von Diazepam, Thiopental oder Suxamethonium bzw. Trimethadion (Tridione^R)

Beatmen

im Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat
nach oraler Aufnahme Versuch der primären Giftentfernung mit Kohle-
Pulvis oder Magenspülung

Literatur

Bercel, NA.: Experiences with pharmacological methods for the lateralization of temporal epileptic foci. Acta Neurochir (Wien) 23 Suppl; 271-81 (1976)

Lietz, S.: Zur Tauglichkeitsdiagnostik mit Hilfe des EEG: Die Me-
trazolprovokation. Verkehrsmed 27; 1-14 (1980)

Lietz, S., Schroeder, W.: Der Wert der Pentetrazol-Provokation im EEG für die Begutachtung der Fahrtauglichkeit. Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipzig)12; 726-33 (1981)

PRETHCAMID

Name

generic name: Prethcamid = Cropopamid (I) + Crothetamid (II)

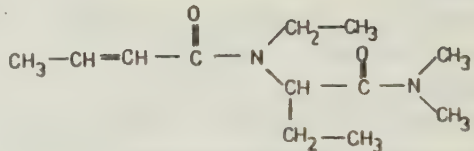
Synonyma: I. N-(1-Dimethylaminocarbonyl)-propyl-N-propyl-2-buten-amic; N-(1-Dimethylcarbamoylpropyl)-propylcrotonamid; α - (N-crotonyl-N-propyl)-amino-N,N-dimethylbutyramin;

II. N-(1-Dimethylamino)-carbonylpropyl)-N-ethyl-2-butenamid; N-(1-Dimethylcarbamoylpropyl)-N-ethyl-crotonamid; α -N-crotonyl-N-ethylamin-o-dimethylbutyramid;

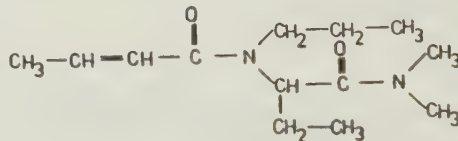
Summenformel: I. $C_{13}H_{24}N_2O_2$

II. $C_{12}H_{22}N_2O_2$

Strukturformel: I.



II.



Beschaffenheit

Flüssigkeit, leicht mischbar mit Ether, Alkohol, Wasser; vor Feuchtigkeit und Hitze schützen! Nicht über 25°C aufbewahren!

Vorkommen

Micoren^R Perlen: 1 Perle enthält 25mg Crothetamid + 25mg Cropopamid
(Geigy)

Verwendung

bei akutem und chronischem Sauerstoffmangel bzw. respiratorischer Azidose, zur Anregung der Atmung bei leichter Dyspnoe und Emphysem, bei Asphyxia neonatorum, postnarkotisch; wird auch als Dopingmittel verwendet;

Kontraindikation

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen; gleichzeitig mit Medikamenten, die die Krampfbereitschaft erhöhen, z.B. Phenothiazine

Wirkungscharakter

zentrales, respiratorisches Stimulans; die Erregbarkeit des Atemzentrums wird gesteigert, indem die Reizschwelle herabgesetzt wird; Prethcamid erhöht die absolute und relative Ventilation; Atemtiefe und -frequenz werden gesteigert;

die CO_2 -Spannung im Blut nimmt ab, nach körperlicher Leistung wird weniger Milchsäure produziert (deshalb auch als Dopingmittel verwendet);

anfangs leichte Blutdruckerhöhung

Stoffwechselverhalten

kann oral, s.c., i.m. oder i.v. appliziert werden; in Deutschland nur noch als Perlen zur oralen Einnahme im Handel;

Ausscheidung erfolgt langsam, Nachweis im Urin noch nach 24Std. möglich;

Dosierung: 3-5 Perlen/d, das entspricht 150-250mg/d (2-4mg/kg KG)

Toxizität

große therapeutische Breite

Krampfschwelle beim Menschen liegt bei 15-20mg/kg KG i.v., die Nebenwirkungsrate erhöht sich bei i.v.-Applikation um 25%

Mittlere Letaldosen (LD_{50}) in mg/kg KG

	Kaninchen	Ratte	Maus
i.v.	250	475	550
i.p.	450	595	660
s.c.	400	1270	860
oral	-	2850	990

Symptome

Hitzewallungen, Kribbeln in den Händen, Hautrötung, innere Erregung, Kopfschmerzen, Parästhesien, Husten, Niesen, Erbrechen
zwanghafte, unmotivierte Bewegungen, Muskelzuckungen, Tremor, Krämpfe, Atemdepression, Zyanose, Koma (besonders bei i.v.-Applikation)

Nachweis

Papier-, Dünnschicht-, Gaschromatographie
Infrarot-Spektrometrie

Therapie

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung
bei Krämpfen Diazepam oder Thiopental
Beatmen
im Schock Plasmaexpander, Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat

Literatur

Babbini, M.: Some behavioural effects of prethcamide compared with those of its two compounds. Pharmacology 14(5); 455-63 (1976)

Brewis, R., Hodges, NG.: Respiratory failure. Br Med J 11; 764 (1970)

Broghammer, H.: An investigation of the effects of prethcamid on respiration and circulation in more than 200 patients. Arzneimittel-forsch 70; 220 (1967)

Chelius, HH.: Drug therapy of asphyxia neonatorum. Geburtshilfe Frauenheilk 29; 994-1004 (1969)

Lanser, KG.: Pharmacological respiratory stimulation. Epidemiol Sit Tuberk; 168-74 (1974)

3. ANOREKTIKA

DIETHYLPROPION

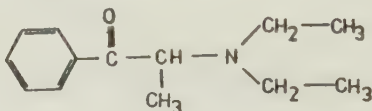
Name

generic name: Diethylpropion

Synonyma: 2-(Diethylamino)-1-phenyl-1-propanon; 2-Diethylamino-propiofenon; α -Benzoyltriethylamin;

Summenformel: $C_{13}H_{19}NO$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, feines, kristallines Pulver mit schwachem Geruch und leicht bitterem Geschmack; Löslich in Wasser 1:0,5, in Alkohol und Chloroform 1:3, unlöslich in Ether; MG = 241,8; vor Licht schützen!

Vorkommen

Regenon^R Kps.: 1 Kps. enthält 25mg Diethylpropion + Spurenelemente
(Temmler)

Regenon^R retard Kps.: 1 Kps. enthält 60mg Diethylpropion + Spurenelemente
(Temmler)

Tenuate^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 75mg Diethylpropion-HCl (Merrell)

Regenon^R A Drg.: 1 Drg. enthält 25mg Diethylpropion-HCl + 20mg Natriumdioctylsulfosuccinat (Temmler)

Verwendung

alimentäre Adipositas, auch bei gleichzeitig bestehenden Kreislauf-erkrankungen und Diabetes mellitus

Kontraindikation

Prostataadenom mit Restharnbildung, tachykarde Arrhythmien, schwere Angina pectoris, dekompensierte Herzinsuffizienz, depressive Persönlichkeitsstruktur, MAO-Hemmer-Therapie

Wirkungscharakter

Diethylpropion ist ein Amphetaminderivat und hat wie dieses anorexigene, zentral erregende und peripher sympathomimetische Wirkung, wo-

bei zentrale Erregung und periphere Kreislaufwirkung bei therapeutischen Dosen keine große Rolle spielen.

Die Glukosekonzentration sinkt zu Beginn der Behandlung leicht, weshalb Diabetes mellitus keine Kontraindikation darstellt.

In hohen Dosen entwickelt Diethylpropion α - und β -sympathomimetische Wirkung, was zu erhöhtem peripheren Widerstand und zusätzlicher Herzbelastung führt.

An der Blase wird der Sphinkter kontrahiert, der M. detrusor erschlafft.

Diethylpropion führt zur Abhängigkeit vom Amphetamin-Typ.

Stoffwechselverhalten

gute orale Resorption: renale Ausscheidung

Dosierung: 3x täglich 25-50mg Diethylpropion

TMD 150mg

Tabletten 1-2Std. vor den Mahlzeiten einnehmen!

Toxizität

Bei Überdosierung kann Diethylpropion zu schweren Vergiftungsscheinungen führen.

Symptome

ähnlich wie bei Amphetamin-Überdosierung:

Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Übelkeit, Erregung, Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerz, Schwindel, Tremor, Anorexie, Obstipation, Durchfall

Hypertonie, Tachykardie, pektanginöse Beschwerden, Arrhythmien

nach höchsten Dosen: Erbrechen, Bauchkrämpfe, Müdigkeit, Depression, Rededrang, Impotenz, Libidoveränderungen, Fieber, Frösteln, Hyper- oder Hypotonie, Atemstörungen, Desorientiertheit, Aggressivität, Halluzinationen, Krämpfe, Koma

nach längerer Einnahme wurde Gynäkomastie beobachtet;

Nachweis

HPLC

Therapie

primäre Giftentfernung mit Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung
nasse Tücher auf die Haut
bei Krämpfen Diazepam
bei starker zentraler Erregung Atosil^R oder Megaphen^R
bei Tachykardie β -Blocker
bei Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat
bei stark anticholinergem Bild Physostigmin

Literatur

Carney, M., Harris, M.: Psychiatric disorders and diethylpropion-hydrochlorid. Practitioner 223; 549 (1979)

Deveaugh-Geiss, J.: Confusional paranoid psychosis after withdrawal from sympathomimetic amines: two case reports. Am J Psychiatry 139(9); 1190-1 (1982)

Matthews, PA.: Diethylpropion in the treatment of obese patients seen in general practice. Curr Ther Res 17; 340 (1973)

Parsons, WB. Jr.: Controlled release diethylpropion-HCl used in a program for weight-reduction. Clin Ther 3(5); 329-35 (1981)

Willis, DH.: A report of the abuse of diethylpropion (letter). Lancet 37 (1976)

FENFLURAMIN

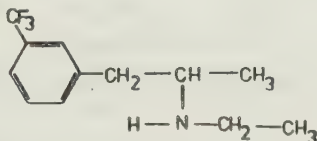
Name

generic name: Fenfluramin

Synonyma: 2-Ethylamino-(3-trifluoromethylphenyl)-propan; N-Ethyl- α -methyl-3-trifluoromethylphenylamin;

Summenformel: $C_{12}H_{16}F_3N$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, geruchloses, kristallines Pulver mit leicht bitterem Geschmack; löslich in Wasser 1:20, in Alkohol und Chloroform 1:10;

MG = 267,7

Vorkommen

Ponderax^R Drg.: 1 Drg. enthält 20mg Fenfluramin-HCl (Boehringer)

Ponderax^R retard Kps.: 1 Kps. enthält 60mg Fenfluramin-HCl
(Boehringer)

Verwendung

Übergewicht, auch bei gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus, Hypertonie oder Herz-Kreislaufstörungen

Kontraindikation

Depression, Gravidität, Behandlung mit MAO-Hemmern

Wirkungscharakter

zentrales Sympathomimetikum, Suppression des Appetitzentrums; sedative Komponente; anfangs euphorisierende Wirkung, nachfolgend Depression;

in toxischen Dosen Unterdrückung des REM-Schlafs

kurzfristig erhöhte Glukoseaufnahme in die Zelle

es entwickelt sich eine Abhängigkeit vom Amphetamin-Typ

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: schnelle orale Resorption; höchste Plasmakonzentration nach 2-4Std., bei Vergiftungen hohe Spiegel über 4-8Std., HWZ 20Std. Fenfluramin wird in der Leber metabolisiert und durch die Niere ausgeschieden; durch Ansäuerung des Urins kann die Ausscheidung erheblich gesteigert werden.

Dosierung: in der ersten Woche 20mg morgens und abends; in den folgenden Wochen Steigerung um 20mg täglich, bei sehr adipösen Patienten bis 120mg/d;
am Ende der Behandlung ausschleichen! Toleranzentwicklung!

Toxizität

Lebensbedrohliche Intoxikationen sind bei Erwachsenen ab 20-30 Drg. (= 400-600mg Fenfluramin) möglich. Gewöhnlich werden nach Einnahme einiger hundert Milligramm leichtere bis mittelschwere Verlaufsformen beobachtet.

Bei Kindern können toxische Erscheinungen bereits bei Dosen von unter 5mg/kg KG auftreten. Bei 5-10mg/kg KG muß mit Koma und Krämpfen gerechnet werden; die niedrigste bekannte Letaldosis betrug 28,7mg/kg KG.

Symptome

Es kann sehr schnell zu Komplikationen kommen; selbst bei Retard-Präparaten wurden in den ersten Stunden nach Einnahme Vergiftungen mit tödlichem Ausgang beobachtet.

Leichtere Formen zeigen:

weite Pupillen, fehlende Lichtreaktion, Schwitzen, gerötete Haut, Unruhe, Ängstlichkeit, Verwirrtheit, Agitation, Halluzinationen, gesteigerte Reflexe, gelegentlich Kloni, Muskelkrämpfe, Trismus, Opistotonus, Schaudern, Zähneklappern, rollende Augen, Rotationsnystagmus, Sinustachykardie, Müdigkeit, Hyperventilation, respiratorische Alkalose

schwere Verlaufsformen zeigen zusätzlich:

Koma, extreme Sinustachykardie, Krampfanfälle, respiratorische Insuffizienz, Fieber, pulmonale Hypertonie

Die eigentliche Todesursache ist meist durch kardiale Komplikation bedingt.

bei chronischer Anwendung Muskelnekrosen

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie

Infrarot-, UV-Spektrometrie

Therapie

primäre Giftentfernung mit Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung

Korrektur von Störungen des Säure-Basen-Haushalts

fiebersenkende Maßnahmen

bei Tachykardie und tachykarden Arrhythmien Propanolol

Beatmen

im Schock Plasmaexpander

Literatur

Doogan, DP.: Pulmonary hypertension and fenfluramine. Br Med J (Clin Res) 284(6326); 1403 (1982)

Douglas, JD.: Pulmonary hypertension and fenfluramine. Br Med J (Clin Res) 283(6296); 881-83 (1981)

Goldney, RD.: Fenfluramine: Incidence of adverse reactions (letter). Med J Austr 2(13); 732-3 (1980)

Mühlendahl, KE.: Fenfluramine poisoning. Clin Toxicol 14(1); 97-106 (1979)

Mühlendahl, KE.: Fenfluramine intoxication in children. Monatsschr Kinderheilk 126(10); 631-5 (1978)

Palmucci, L.: Acute muscle necrosis after chronic overdosage of phentormin and fenfluramine. Muscle Nerve 1(3); 245-7 (1978)

MAZINDOL

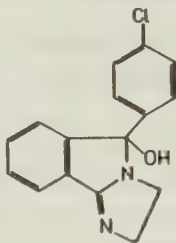
Name

generic name: Mazindol

Synonyma: 5-Hydroxy-5p-chlorphenyl-2,3-dihydro-5H-imidazo-2-1a-isoindol

Summenformel: $C_{16}H_{13}ClN_2O$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, kristallines Pulver, geruchs- und geschmacklos

MG = 284,7; SP = 198-99°C

Vorkommen

Teronac^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 1mg Mazindol (Wander Pharma)

Verwendung

alimentäre Adipositas bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren

Kontraindikation

Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom, Prostataadenom, tachykarde Arrhythmien, Angina pectoris, agitierte Psychosen, Gravidität

Wirkungscharakter

keine chemische Verwandtschaft mit Amphetamin

Mazindol verstärkt die Noradrenalinwirkung durch Inhibition der Wiederaufnahme von Noradrenalin in das afferente Neuron; es wirkt besonders an den septalen Bezirken des Gehirns.

Das pharmakologische Profil entspricht dem der Phenylethylamine, unterscheidet sich aber durch Wirkort und -mechanismus.

Die Veränderungen der Stoffwechsellaage wie Herabsetzung der Fett-

säurekonzentration kommen nur durch die verringerte Nahrungsaufnahme durch die zentral appetithemmende Wirkung zustande.

Herz-Kreislauf-System: bis 30mg/d keine Veränderungen des aortalen, des Pulmonalarteriendrucks und peripheren Blutdrucks; bei höchsten Dosen deutliche Bradykardie, Zunahme des peripheren Widerstands

ZNS: Die zentralerregende Wirkung von Mazindol beginnt erst bei der doppelten Dosis, die zur Appetithemmung nötig ist.

Wirkungsverstärkung mit Guanethidin, Amantadin, MAO-Hemmer, anderen Sympathomimetika

bei längerer Anwendung Gewöhnungseffekt

Diabetiker und mit Antihypertensiva bzw. Katecholaminen behandelte Patienten müssen sorgfältig überwacht werden!

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: wird zu 50% oral resorbiert; höchste Blutkonzentration nach 2-4Std., HWZ 33-55Std., sehr langsame Ausscheidung, nach 24Std. sind noch 75% der Substanz im Organismus;

75% werden biliär, 25% renal ausgeschieden, es entstehen 6-7 verschiedene Metaboliten;

Dosierung: Beginn der Behandlung mit 1 Tbl./d; nach 1 Woche wird auf die für die meisten Patienten optimale Dosis von 2 Tbl./d gesteigert, die in einmaliger Dosis zusammen mit der ersten festen Mahlzeit eingenommen werden;
Die Behandlung sollte 3 Monate nicht überschreiten.
TMD 3 Tbl. (= 3mg)

Toxizität

Bisher wurden keine schweren Vergiftungsfälle bekannt.

Symptome

Beginn 1/2Std. nach oraler Einnahme, Maximum der Intoxikationserscheinungen 2-4Std. nach Einnahme; die Symptome sind durch gleichzeitige Stimulation und Depression von ZNS und Kreislauf zu erklären;

Schlaflosigkeit, Schwindel, Erregung, Verwirrung, Mydriasis,
Somnolenz, Apathie, Krämpfe, Koma
Miktionsschwierigkeiten, Harnverhaltung, Impotenz
Mundtrockenheit, Schwitzen, Durst, Frösteln
Magendrücken, Obstipation, Diarrhoe, Ileus
selten Herzklopfen, Ausschlag, Muskelzucken, Tachykardie, Hypo-
tonie, Arrhythmien, Schock

Nachweis

Papierschichtchromatographie

Therapie

Kohle-Pulvis, Magenspülung bis 2-3Std. nach Einnahme
bei zentraler Erregung Chloralhydrat, Paraldehyd
bei Krämpfen Diazepam
im Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat
bei Hypotonie Hydrocortison i.v.
bei Arrhythmie je nach Typ Elektrokonversion, β -Blocker, Lidocain
bei refraktären Arrhythmien Versuch mit Pyridostigmin
Beatmen

Literatur

Dykes, MHM.: Evaluations of mazindol. Drug and Therap Bull 12;
1015 (1974)
Heikkila, RE.: Pharmacological studies with several analogs of
mazindol: correlation between effects on dopamine uptake and
various in vivo responses. Eur J Pharmacol 71(2-3); 277-86 (1981)
Lean, ME.: Ciclazindol: an oral agent with weight reducing pro-
perties and hypoglaeacemic activity. Eur J Clin Pharmacol 25(1);
41-5 (1983)

NORPSEUDOEPHEDRIN

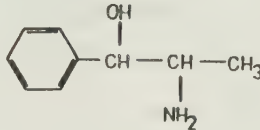
Name

generic name: Norpseudoephedrin

Synonyma: Theo-2-amino-1-hydroxy-1-phenylpropan; Theo-1-phenyl-1-hydroxy-2-aminopropan; Nor- α -ephedrin; Pseudonor-ephedrin;

Summenformel: $C_9H_{13}NO$

Strukturformel:



Beschaffenheit

geruchloses, weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; leicht löslich in Wasser, Ethanol, schwer löslich in Chloroform, unlöslich in Ether; MG = 151,2; SP = 180-182°C

Vorkommen

als Kathin im Kathstrauch (*Catha edulis* Forsk) in SW-Arabien, Somalia und in der Ephedrapflanze und *Maytenus kruko* besonders in Südamerika; in folgenden Präparaten im Handel erhältlich:

Adiposetten^{RN} Drg.: 1 Drg. enthält 10mg Norpseudoephedrin-HCl
(Reiss)

Amorphan^R Depot-Kps.: 1 Kps. enthält 30mg Norpseudoephedrin-HCl
(Heumann)

Amorphan^R Drg.: 1 Drg. enthält 10mg Norpseudoephedrin-HCl +
Pflanzenextrakte (Heumann)

Boxogetten^R Drg.: 1 Drg. enthält 15mg Norpseudoephedrin + 150mg
Guaifenesin + 3mg Bisacodyl (Boxberger)

Recatol^R Kps.: 1 Kps. enthält 30mg Norpseudoephedrin + Vit. B₁, B₂, C
(Woelm Pharma)

Mirapront^{RN} Kps.: 1 Kps. enthält 20mg Norpseudoephedrin-HCl
(Mack, Illertissen)

Verwendung

Adipositas, zentrales Stimulans, Sympathomimetikum

wegen großer Gefahr einer Abhängigkeit ist Norpseudoephedrin gefährlich!

Kontraindikation

schwere organische Herzerkrankung, Tachykardie, Hypertonie, Gefäßsklerose, Thyreotoxikose, Nierenfunktionsstörungen, Prostatahypertrophie, Glaukom, dekompensierte diabetische Stoffwechsellage, Gravidität, Krampfbereitschaft

Wirkungscharakter

Pseudoephedrin wirkt ähnlich wie Amphetamin durch Freisetzung und Hemmung der Rückresorption von Noradrenalin; es hat anorexigene, zentral erregende und peripher sympathomimetische Wirkungen; zentral beeinflusst es unter anderem direkt hypothalamische Steuerzentren;

es besteht Tachyphylaxie durch Entleerung von Noradrenalin aus den Speichervesikeln; die zentrale Erregung ist halb so groß wie von Ephedrin, aber größer als von Coffein; es gehört zu den Weckaminen;

Wirkungen im einzelnen:

- Metabolismus, Körpergewicht: deutliche Gewichtsreduktion; die Werte für Cholesterin, Triglyceride, Gesamtlipide, Glukose, Transaminasen, Gesamteiweiße und Harnsäure fallen anfangs, erreichen aber bald wieder die vorher bestehenden Serumspiegel; bei hohen Dosierungen Elektrolytverluste, besonders von Kalium
- Herz-Kreislauf-System: positiv chronotrop und inotrop; periphere Vasokonstriktion, Tendenz besonders zu systolischer Blutdrucksteigerung
- ZNS: Abhängigkeit vom Amphetamintyp: träumende Euphorie ; es kommt nicht zu körperlichen Entzugserscheinungen, aber zu psychischer Abhängigkeit, Depression, Interesselosigkeit, Apathie, Energieverlust, erhöhtem Schlafbedürfnis

Norpseudoephedrin vermag Narkotika z.B. Ethylurethan, Chloralhydrat zu antagonisieren

Wirkungsverstärkung durch MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva,

verstärkte Glykosidwirkung durch den induzierten Kaliummangel

Stoffwechselverhalten

ausgeprägte Tachyphylaxie, d.h. Dosisgewöhnung

lange Wirkung aufgrund der Resistenz gegen Amin- und Phenoloxidasen;

gute orale Resorption, unveränderte Ausscheidung im Urin

Dosierung: 30mg/d, nach 6-8 Wochen Therapie soll eine Pause von 1-2 Wochen eingelegt werden; Gesamtbehandlungsdauer maximal 6-8 Monate

Toxizität

LD ₅₀	Mäuse	650-740mg/kg KG	peroral
		300mg/kg KG	i.v.
		275-430mg/kg KG	s.c.

Symptome

starke zentrale Erregung, ataktische Bewegungsstörungen, Atemfrequenzsteigerung, Schlafstörungen, Atemnot, Tobsuchtsanfall, tonisch-klonische Krämpfe, Tremor, Schizophreniesymptome, Angst-psychose

sympathikotone und vagotone Überdosierungserscheinungen in der Peripherie: Herzklopfen, Herzbeschwerden, ventrikuläre Rhythmusstörungen, Schweißausbruch, Durst, Mundtrockenheit, Mydriasis, Kollaps, Schock

Übelkeit, Magenschmerzen, chronische Gastritis

Nachweis

Papier-, Gaschromatographie

UV-Spektrometrie

Therapie

Primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung bei starker zentraler Erregung Atosil^R oder Megaphen^R

bei Krämpfen Diazepam oder Thiopental

bei Tachykardie Propranolol

bei ventrikulären Rhythmusstörungen Lidocain

Beatmen

bei Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat

bei hohem peripheren Widerstand Phentolamin

bei stark anticholinergem Bild evtl. Physostigmin

Literatur

Gill, E.: Eine anorexigene Substanz als Therapeutikum in der Behandlung der " Risikofaktoren Herz ". Therapiewoche; 42o5-14 (1977)

Szelenyi, I., Bräuer, H.: Kontrollierte Prüfung von d-Nor-pseudoephedrin auf Effektivität und Unschädlichkeit. Wien Med Wschr 4; 3-6 (1974)

Kovar, KA.: d-Norpseudoephedrinhaltige Appetitzügler. Deut Apoth Zeit; 1813-15 (1981)

PROPYLHEDRIN

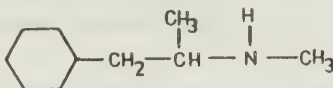
Name

generic name: Propylhexedrin

Synonyma: N,α-Dimethylcyclo-hexanmethanamin; 1-Cyclohexyl-2-methyl-aminopropan; Hexahydrodesoxyephedrin; Benzedrex;

Summenformel: $C_{10}H_{21}N$

Strukturformel:



Beschaffenheit

Base: klare, farblose Flüssigkeit mit aminartigem Geruch; bei Raumtemperatur flüchtig, absorbiert CO_2 aus der Luft; lichtgeschützt aufbewahren! SP = 204-205°C

Hydrochlorid: weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack

Vorkommen

Eventin^R Drg.: 1 Drg. enthält 25mg Propylhexedrin-HCl (Minden)

Verwendung

Adipositas, psychophysische Erschöpfungszustände mit depressiver Verstimmung

Kontraindikation

Gravidität, Hypertonie, Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom, Prostataadenom, tachykarde Arrhythmien, schwere Angina pectoris, agitierte Psychosen

Wirkungscharakter

Propylhexedrin wirkt ähnlich wie Amphetamin, zählt aber nicht zu den Weckaminen; durch Hydrierung des Benzolrings tritt die Kreislaufwirkung zugunsten der zentral appetithemmenden Wirkung zurück; es gehört in die Gruppe der Neurosympathomimetika; bei therapeutischen Dosen anorexigene Wirkung, pro Woche durchschnitt-

lich 1kg Gewichtsverlust;

in hohen Dosen zentral erregend, atemanaleptisch, Hebung der Stimmungslage, Steigerung der Arbeitslust, erhöhte motorische Aktivität (erst bei 1/3 der LD_{50})

bei sehr hohen Dosen steigt der Blutdruck, Tachykardie und Arrhythmien sind möglich

der Magen-Darm-Tonus sinkt, Spasmen werden verringert

Wirkungsabschwächung durch Phenylethylbarbiturat und Urethan,

Wirkungsverstärkung durch Guanethidin, Amantadin, MAO-Hemmer

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: schnelle Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt, nach 3Std. sind 100% resorbiert; schnelle Ausscheidung, nur 0,2-1,8% werden unverändert ausgeschieden; der Abbau erfolgt durch Ringhydroxylierung; HWZ 13min., keine Speicherung; maximale Gewebekonzentration 30-60min. nach Einnahme

Dosierung: 2-3x/d 1/2-1Std. vor den Mahlzeiten 1 Drg.; nicht nach 16⁰⁰ einnehmen!

nach 4 Wochen Therapie 4 Wochen Pause, dann wiederholbar
TMD 100mg

Toxizität

LD_{50}	Maus	304mg/kg KG peroral
		90mg/kg KG s.c.
		60-80mg/kg KG intraperitoneal
		19,9mg/kg KG i.v.

LD_{50}	Ratte	80mg/kg KG peroral
-----------	-------	--------------------

bei chronisch hohen Dosen wurden keine Veränderungen an inneren Organen beobachtet;

Ein 3-jähriger Junge überlebte bei adäquater Therapie die Einnahme von 0,375g.

Symptome

bei niederen Dosen Schlaflosigkeit, zentrale Übererregung, Unruhe, Hitzegefühl, Schweißausbruch, motorische Unruhe

nach höheren Dosen Wutanfälle, Tremor, Krämpfe, Atemnot, Tachykardie, Arrhythmie, Hypertonie, aber auch Hypotonie, Kollaps, Schock

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie

Massenspektrometrie

UV-Spektrometrie

Therapie

primäre Giftentfernung mit Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung

bei zentraler Erregung Megaphen^R oder Atosil^R

bei Krämpfen Diazepam oder Thiopental

bei Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat

bei tachykarden Arrhythmien Lidocain

Literatur

Hamilton, L.H.: Nasal decongestant effect of propylhexedrine. Ann Otol Rhin Laryngol 91(1Pt); 106-11 (1982)

Liggett, B.: Propylhexedrine intoxication: Clinical presentation and pharmacology. South Med J 75(2); 250-1 (1982)

Riddick, L.: Oral overdose of propylhexedrine. J Forensic Sci 26(4); 834-9 (1981)

4. ANTIHYPOTONIKA

ADRENALIN

Name

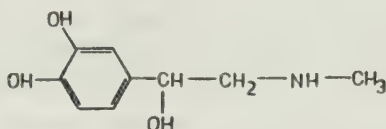
generic name: Adrenalin, Epinephrin

Synonyma: L-Methylaminomethyl-(3,4-dihydroxyphenyl)-carbinol;

L-o-Dihydroxyphenyl-ethanolmethylamin;

Summenformel: $C_9H_{13}NO_3$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, geruchloses, kristallines Pulver; löslich in verdünnten Säuren und Alkalien, praktisch unlöslich in Wasser, Alkohol, Aceton, Ether, Chloroform; MG = 183,2; SP = 212°C;

unverträglich mit Kupfer, Eisen, Silber, Zink und anderen Metallen, Gummi, Oxidantien, und Tannin; luftdicht, lichtgeschützt und kühl aufbewahren!

Vorkommen

physiologisches Substrat des Nebennierenmarks; im Handel erhältlich als Hydrochlorid, Bitartrat, Dipivalat oder freie Base:

Adrenalin Medihaler^R Dosieraerosol: 1 Hub = ca. 0,35mg Adrenalin-bitartrat (Kettelhack Riker)

Epiglauftrin^R Tropfen 1%: 1ml = 10mg Adrenalin-HCl (Pharm-Allergan)

Epiglauftrin^R Tropfen 2%: 1ml = 20mg Adrenalin-HCl (Pharm-Allergan)

Glaucothil^R Augentropfen: 1ml = 1mg Epinephrindipivalat-HCl (Thilo)

Glyciren^R Inhalationslösung: 1ml = 1mg Adrenalin (Atmos)

Suprarenin^R-Lösung: 1ml = 1,2mg Epinephrin-HCl = 1mg Adrenalin-base (Hoechst)

Verwendung

verschiedene Schockformen, besonders anaphylaktischer Schock, Kreislaufkollaps, Hypotonie, allergische Erkrankungen

als Aerosol bei Bronchospasmen, Ventilationsstörungen, chronischer Bronchitis, Emphysebronchitis, Asthma bronchiale lokal bei Glaukoma simplex, primär chronischem Weitwinkelglaukom, zur Vasokonstriktion in der HNO-Heilkunde als Zusatz zu Lokalanästhetika

Kontraindikation

Hyperthyreose, Arteriosklerose, Angina pectoris, psychoneurotische, nervöse Hypertonie, Engwinkelglaukom, Winkelschlußglaukom, Akrenanästhesie, Spinalanästhesie, Verbrennungen, zusammen mit trizyklischen Antidepressiva und halogenierten Anästhetika; Vorsicht bei Diabetikern!

Wirkungscharakter

Adrenalin wird physiologischerweise besonders in Streßsituationen aus dem Nebennierenmark ausgeschüttet. Es erregt in niedrigen Dosen besonders die β -, in höheren Dosen besonders die α -Rezeptoren.

Molekularer Mechanismus der β -Stimulation:

Durch Bindung von Adrenalin an die β -Rezeptoren wird die membranständige Adenylatzyklase stimuliert. Diese katalysiert die intrazelluläre Bildung von cAMP aus ATP. cAMP aktiviert Proteinkinasen, die ihrerseits wieder spezifische Enzyme aktivieren. cAMP wird auch in Mastzellen gebildet und hemmt die Histaminausschüttung nach Ag-Ak-Reaktion (wichtig z.B. bei allergischem Asthma)

Über den Mechanismus der α -Stimulation ist bisher wenig bekannt.

Die Wirkungen auf die einzelnen Organsysteme:

- Herz positiv chrono-, ino-, dromo-, bathmotrop
- Kreislauf: in niedrigen Dosen Vasodilatation besonders in der Skelettmuskulatur, in höheren Dosen Vasokonstriktion besonders der Hautgefäße; kaum Einfluß auf die Hirndurchblutung;
Blutdruck: Steigerung des systolischen bei gleichbleibendem oder sinkendem diastolischen Blutdruck; die Amplitude steigt;
- Atmung: bronchodilatatorische Wirkung durch β -Stimulation

- ZNS: nicht gehirngängig; wahrscheinlich indirekte Wirkung über Metaboliten oder Nerven; Stimulierung des aufsteigenden retikulären Systems (EEG-Desynchronisation); erhöhte Aufmerksamkeit bis zu starker psychischer Erregung und Angst
- glatte Muskulatur: Erregung der Magen-Darm-Sphinktere, der Muskulatur der Milzkapsel, der Erectores pilorum der Haut, des M. dilatator pupillae; die übrige Muskulatur wird relaxiert;
- Endokrinum: Insulin-Antagonist, deshalb Steigerung des Blutzuckerspiegels; Lipolyse mit Anstieg der freien Fettsäuren im Blut
- Energiehaushalt: Steigerung des Energieumsatzes bis 30%, bei Neugeborenen und Personen mit braunem Fettgewebe durch Kälteadaptation bis 300% über β -Stimulation

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: schlechte Resorption durch den Magen-Darm-Trakt wegen zu starker Polarität; plazentagängig, nicht liquorgängig; Abbau durch Methylierung der meta-ständigen OH-Gruppe am Ring durch COMT in der Leber; es entsteht Metanephrin; dies wird durch MAO oxidativ desaminiert, glucuronidiert oder sulfatiert und als Vanillinmandelsäure ausgeschieden

Applikation: nach s.c.-Gabe langsame Wirkungsentfaltung, nach i.v.-Gabe unmittelbare Wirkung; i.m.-Applikation vermeiden, da Gasgangrän beobachtet wurde.

Dosierung: (Stammlösung ist Verdünnung 1:1000)

bei anaphylaktischem Schock: bei ansprechbaren Patienten 0,1-0,5ml der Stammlösung s.c., bei Bewußtlosigkeit und schwerem Schock 0,025-0,05mg (= 0,25-0,5ml der 1:10 verd. Stammlösung) sehr langsam i.v.

EMD 0,25mg (= 2,5ml der 1:10 verd. Stammlösung) i.v.,

als Dauerinfusion 6 μ g/min. = 0,1 μ g/kg KG/min.

bei schweren Intoxikationen und Schock bis zu 1mg der verd. Stammlösung intracardial (mehrmals wiederholbar)

als Aerosol max. 2 Hübe á 0,35mg, nach 3-5min. 1x wiederholbar

bei Kindern 0,01ml/kg KG bis zur max. Gesamtmenge von 0,5ml/4 Std.

Toxizität

Myokardschädigung ab 3mg/kg s.c. bei Meerschweinchen und Ratten
Beim Menschen wurde ein Fall von Subarachnoidalblutung nach 0,5ml der Stammlösung s.c. bekannt.

Todesfälle von Asthmatikern nach Aerosolüberdosierung wurden beobachtet.

Symptome

- Herz-Kreislauf: blasse, kalte, schlecht durchblutete Haut, Kreislaufzentralisation, Herzklopfen, Tachykardie, kaum fühlbarer Puls, Arrhythmien, Angina pectoris, Kammerflimmern (besonders bei gleichzeitiger Gabe von Herzglykosiden, Hg-Diuretika, Chinidin), Hirnblutung
- Niere: Anurie
- ZNS: Angst, Unruhe, Tremor, Schwindel, Kopfschmerz, Ohnmacht
- Atmung: Atemnot bis zur Atemlähmung, Lungenödem
- Uterus: Minderung des Uterustonus, Gefahr der Post-partum-Blutung
- bei lokaler Applikation: zunächst weiße Bezirke, später tiefe, ausgedehnte Nekrosen und Gangrän; nach i.m.-Applikation wurde Gasgangrän beobachtet;
nach häufiger lokaler Anwendung Ödeme, Hyperämie, Entzündung der Schleimhäute, Melaninablagerung in Cornea und Konjunktiva, Obstruktion der Nasen-Rachen-Gänge;
nach Inhalation kann es zu Magenschmerzen kommen;
bei Applikation von Augentropfen kann es zu systemischen Wirkungen im Sinn einer chronischen Intoxikation kommen, z.B. Müdigkeit, Beinschmerzen, Alopezie, Anorexie, blutende Gaumen, Geschmacksveränderungen, Sehverschlechterung, Makuladegeneration

Wirkungsverstärkung durch Reserpin, Guanethidin, Methyldopa;

Gefahr des Kammerflimmerns durch halogenierte Anästhetika!

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie

Infrarot-, UV-Spektrometrie

Therapie

5-10mg Phentolamin i.v.

dann 2,5-5mg Propanolol i.v., Nitroglycerin oder Natriumnitroprussid
bei zentralnervösen Erscheinungen Megaphen^R oder Atosil^R

Bei Krämpfen Diazepam

Beatmen

Im Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat

Literatur

Boitel, AE.: Effects of epinephrine-containing retraction cords
on pulse and blood-pressure: a clinical study. SSO Schweiz Monats-
schr Zahnheilk 91; 921-9 (1981)

Edelhauser, HF.: Corneal edema and the intraocular use of epi-
nephrine. Am J Ophtalmol 93(3); 327-33 (1982)

Levine, RD.: Epinephrine overdose: a continuing problem. NY State
J Med 81(11); 1669-70 (1981)

Vadot, E.: Cicatricial pemphigoid following long-term instillation
of adrenaline. Bull Soc Ophtalmol Fr 91(11); 1669-70

ANGIOTENSIN

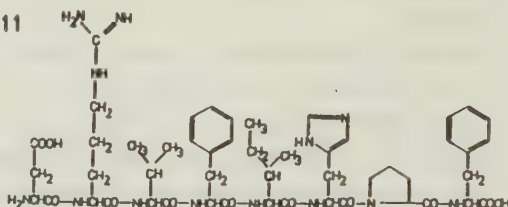
Name

generic name: Angiotensin

Synonyma: L-Asparaginyll-L-arginyll-L-valyll-L-thyrosyll-L-valyll-L-histidyll-L-propyll-L-phenylalanin

Summenformel: $C_{49}H_{70}N_{14}O_{11}$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes oder fast weißes Pulver; löslich in Wasser, Alkohol, Propylenglykol, unlöslich in Ether und Chloroform; unverträglich mit Blut und Plasma wegen enthaltener Angiotensinasen; MG = 1031,2; luftdicht und lichtgeschützt aufbewahren!

Vorkommen

physiologisches Peptid im menschlichen Plasma; halbsynthetisch hergestellt und im Handel erhältlich als:

Hypertensin CIBA Amp.: 1 Amp. enthält 2,5mg Angiotensinamid als
Trockensubstanz (CIBA)

Verwendung

Schock- und Kollapszustände besonders infolge Vasomotorenversagens z.B. bei Intoxikationen oder Infektionskrankheiten; bei hypovolämischem und kardiogenem Schock ist ein Versuch mit Hypertensin möglich, besonders bei Katecholaminkontraindikation (z.B. bei Halothannarkose)

Kontraindikation

Vorsicht bei Herzkreislauferkrankungen, Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen; nicht zusammen mit MAO-Hemmern oder Substanzen, die den O_2 -Verbrauch erhöhen, verabreichen.

Wirkungscharakter

Angiotensin ist die wirksamste bekannte vasokonstriktorische und blutdrucksteigernde Substanz (200x wirksamer als Adrenalin, 40x wirksamer als Noradrenalin). Es ist ein körpereigener Wirkstoff, der durch das Hormon Renin aus Plasmaeiweiß freigesetzt wird.

- Herz-Kreislauf-System: direkte periphere Vasokonstriktion (zusätzliche α -Wirkung wird diskutiert); Konstriktion an präkapillären Arterien stärker ausgeprägt als an postkapillären Venolen;

Blutdruck steigt; Herzfrequenz und Schlagvolumen bleiben unverändert oder fallen;

- Natrium-Wasser-Haushalt: Angiotensin ist stärkstes Stimulans für die Biosynthese und Sekretion von Aldosteron, das seinerseits die Natrium-Rückresorption in der Niere fördert. Im Ileum und Colon fördert es die Geschwindigkeit der Natrium-Resorption und fördert auch dadurch die Natriumaufnahme. In der Niere konstringiert Angiotensin die Vasa afferentia und erreicht dadurch eine Abnahme der GFR mit verringerter Diurese. Das Durstgefühl wird gesteigert.

Alle Wirkungen fördern vermehrte Wasseraufnahme und dadurch stabilere Kreislaufverhältnisse.

Stoffwechselverhalten

Aktivierung: Renin bewirkt die Abspaltung des Decapeptids Angiotensin I aus Angiotensinogen, einer Gruppe von Glykoproteinen, die wahrscheinlich in der Leber synthetisiert werden. Von Angiotensin I werden durch Peptidasen zwei Aminosäuren abgespalten, es entsteht das aktive Hormon Angiotensin II.

Abbau: Angiotensin II wird durch die im Blut befindlichen proteolytischen Enzyme (Angiotensinasen) abgebaut. Nach einem Blut-umlauf sind bereits 50% inaktiviert, die HWZ beträgt 20min.

Blutdruckanstieg erfolgt in 20-40min., die Wirkung hält ca. 7min. an.

Dosierung: als Dauertropfinfusion 1-20µg/min. (normal 10µg/min.), wobei der Blutdruck im allgemeinen auf 90-110mmHg systolisch eingestellt wird. Bei nicht ausreichender Wirkung kann zusätzlich ein- bis mehrmals täglich 0,5mg Aldosteron i.v. gegeben werden.

Als Lösungsmittel empfehlen sich NaCl-Lösung, Ringerlösung, 5%ige Glucoselösung oder Tyrodelösung, nicht aber Blut, Blut- oder Serumkonserven wegen der enthaltenen Angiotensinasen.

Bei Gravidität besteht erhöhte Toleranz gegenüber Angiotensin.

Toxizität

Wegen der schnellen Inaktivierung darf Angiotensin als relativ untoxisch angesehen werden. Schwerere Vergiftungsfälle wurden bisher nicht bekannt.

Symptome

Blutdruckanstieg, Herz- und Koronarinsuffizienz, Bradykardie
Schwindel, Kopfschmerz, Brustschmerzen, ventrikuläre Arrhythmien
geringe urtikarielle Symptome

Nachweis

Radioimmunoassay
Elektrophorese

Therapie

bei hypertoner Reaktion Dihydralazin 12,5-25mg i.m. oder langsam i.v.

bei Herzinsuffizienz Glykoside (Vorsicht: ventrikuläre Arrhythmien!)

bei Rhythmusstörungen je nach Art der Störung behandeln

Literatur

Trachte, GJ: Shock potentiating actions of angiotensin II infusions in cats. Circ Shock 7(3); 343-51 (1980)

Watanabe, K.: Depression on heart function after angiotensin II infusions in patients on chronic hemodialysis. Clin Exp Dial Apheresis 5(4); 349-59 (1981)

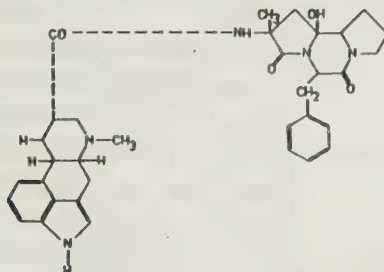
DIHYDROERGOTAMIN

Name

generic name: Dihydroergotamin (DHE)

Summenformel: $C_{33}H_{37}N_5O_5$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes bis gelblich-weißes, geruchloses, mikrokristallines Pulver; löslich in Alkoholen, unlöslich in Wasser und Chloroform; MG 679,8;

Dihydroergotamin ist ein Dihydrolysergsäure-Pepsid;

Vorkommen

DET MS retard^R Kps.: 1 Kps. enthält 2,5mg DHE-methansulfonat
(Rentschler)

DET MS^R Tropflösung: 1ml (20gtt) enthält 2mg DHE-methansulfonat
(Rentschler)

DET MS^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 1mg DHE-methansulfonat (Rentschler)

DH-Ergotamin-retard^R-Tablinen: 1 Tbl. enthält 2,5mg DHE-methansulfonat
(Sanorania)

Dihydergot^R Amp.: 1 Amp. á 1ml enthält 1mg DHE-methansulfonat
(Sandoz)

Dihydergot^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 1mg DHE-methansulfonat (Sandoz)

Dihydergot retard^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 2,5mg DHE-methansulfonat
(Sandoz)

Dihydergot^R Tropflösung: 1ml (20gtt) enthält 2mg DHE-methansulfonat (Sandoz)

Dihydergot forte^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 2,5mg DHE-methansulfonat (Sandoz)

Kidira^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 1mg DHE-methansulfonat (ICN)

Tonopres^R Tropflösung: 1ml (20gtt) enthält 2mg DHE-methansulfonat (Boehringer)

Tonopres forte^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 2,5mg DHE-methansulfonat (Boehringer)

Optalidon spezial^R Drg.: 1 Drg. enthält 0,5mg DHE-methansulfonat + 40mg Coffein + 50mg Bulbital + 125mg Propyphenzon (Sandoz)

Optalidon spezial^R Supp.: 1 Supp. enthält 1,5mg DHE-methansulfonat + 120mg Coffein + 150mg Bulbital + 375mg Propyphenazon (Sandoz)

Ergo-Lonarid^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 0,5mg DHE-tartrat + 400mg Paracetamol + 10mg Codeinphosphat + 30mg Amobarbital + 100mg Coffein (Boehringer)

Ergo-Lonarid^R Supp.: 1 Supp. enthält 1,5mg DHE-tartrat + 400mg Paracetamol + 20mg Codeinphosphat + 50mg Amobarbital + 100mg Coffein (Boehringer)

Verwendung

hypotoner Symptomenkomplex, orthostatische Kreislaufstörungen, venöse Hypotonie

Migräne, vaskuläre Kopfschmerzen, Wetterfühligkeit

postoperative Thromboseprophylaxe, pulmonale Embolieprophylaxe

Wirkungscharakter

Dihydroergotamin zeichnet sich durch antagonistische Wirkungen auf das Gefäßsystem aus:

- 1) Dämpfung vasomotorischer Impulse in der Medulla oblongata durch Hemmung von α -Rezeptoren mit Vasodilatation; diese Wirkung tritt erst bei sehr hohen Dosen von DHE auf;
- 2) direkte Vasokonstriktion besonders auf die erschlaffte Venenmuskulatur;

Die Wirkungen im einzelnen:

- venöses System: tonisierende Wirkung besonders im Bereich der Kapazitätsgefäße; Venentonus und ZVD steigen; die venöse Strömungsgeschwindigkeit des Blutes nimmt zu; schon unter Ruhebedingungen wird der venöse Rückstrom zum Herzen vermehrt;
- arterielles System: geringere Veränderungen; der arterielle Druck im großen und kleinen Kreislauf steigt leicht an; bei Patienten mit Sympathektomie kommt es zu stärkerem Blutdruckanstieg mit Bradykardie und Abnahme der Muskeldurchblutung; verstärkt wird auch die Ansprechbarkeit der Widerstandsgefäße bei Patienten mit Positionshypotonie, bei denen die sympathische Gefäßinnervation gestört ist.
- Uterus: Uteruskontraktionen besonders während der Gravidität

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: orale Resorption ca. 25%; flache, langanhaltende Plasmaspiegel, wofür ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf verantwortlich gemacht wird; das Wirkmaximum wird nach ca. 6Std. erreicht; die Ausscheidung erfolgt überwiegend biliär, nur 3-5% werden renal eliminiert;

Dosierung:

1) orthostatischer und hypotoner Beschwerdekomples:

Dosiseinstellung mit Starterdosis; nach Eintreten des vollen Therapieerfolges, meist nach 14 Tagen, Übergang auf Erhaltungsdosis

	Starterdosis	Erhaltungsdosis
Erwachsene	2,5-3mg 2x/d	1,1-5mg 2x/d
Schulkinder	1-1,5mg 2x/d	0,5-1mg 2x/d

In ausgeprägten Fällen ist bei Erwachsenen eine Dosissteigerung auf eine Tagesdosis von 10-12mg, bei Kindern auf 5-7,5mg möglich.

Die Einnahme sollte vor den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit erfolgen, die morgendliche Dosis bereits vor dem Frühstück im Bett.

2) zur Migräneintervalltherapie:

kurmäßige Anwendung über mehrere Monate 2x täglich

	Starterdosis	Erhaltungsdosis
Erwachsene	2,5-3mg 2x/d	1-1,5mg 2x/d
Schulkinder	1-1,5mg 2x/d	0,5-1mg 2x/d

Bei beginnendem Anfall oder Kopfschmerz können zusätzlich 2,5mg, bei Kindern 1-1,5mg gegeben werden.

Eine maximale Tagesdosis von 12mg sollte insbesondere bei längerer Anwendung nicht überschritten werden!

Toxizität

		LD ₅₀ (mg/kg KG)
Maus	i.v.	118-160
	s.c.	1170
	peroral	über 8000
Ratte	i.v.	110-130
	s.c.	über 500
	peroral	über 8000
Kaninchen	i.v.	25-37
	s.c.	über 60
	peroral	über 1000
Katze	s.c.	68-70
Taube	i.v.	31,5

subakute Toxizität: Bei einer Dosis von 200mg/ kg KG oeroral blieb die körperliche Entwicklung der männlichen Tiere etwas zurück. Teratogenität konnte nicht festgestellt werden.

Symptome

Kopfschmerzen, Schwindel- und Angstgefühle, Ataxie, Bewußtlosigkeit, Erregungszustände, Halluzinationen, Delirien, Sehstörungen, Miosis, tonisch-klonische Krämpfe, Hemiplegie, Parästhesien besonders an den Extremitäten, Schmerzen, Nekrosen, Gangrän
Tachykardie, Bradykardie, Vorhofflimmern, QT-Verlängerung, Blutdrucksenkung bis zum Kreislaufkollaps
Nause, Erbrechen, Fieber, Diarrhoe, Leibschmerzen, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit

Miktionshemmung, Uteruskontraktionen bis Uterusruptur
bei massiver Zufuhr ausgedehnte Gefäßspasmen, Raynaud-Symptomatik,
zunächst Blutdrucksteigerung, Ischämie, kalte Haut, bei Disponier-
ten Thrombosen, Dyspnoe, Koma, Atemlähmung
bei chronischen Vergiftungen Kopfschmerzen, pektanginöse Beschwer-
den, Tremor, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Taubheit, Psy-
chosen, Zunahme der uterinen Aktivität
entzündliche fibrotische Prozesse, z.B. wird DHE als Ursache von
retroperitonealer Fibrose diskutiert;

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie

UV-Spektrometrie

RIA

Therapie

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung, Natrium sulfuricum

bei Gefäßspasmen Spasmolytika (Nitropräparate, Nitroprussidnatrium,
Papaverin, Theophyllin); RR-Kontrolle!

bei Muskelschmerzen Calcium

bei Krämpfen Hexobarbital, Diazepam

bei Erbrechen Atropin

im Schock Plasmaexpander, Azidose-therapie mit Natriumbikarbonat
Beatmen

Literatur

Berde, B., Schild, H.O.: Pharmakologie und klinische Pharmakologie
von Dihydroergot^R. Springer Verlag Berlin, Heidelberg (1982)

van de Berg, E.: Ergotism - a severe complication of drug prevention
of thromboembolism (letter). Dtsch Med Wochenschr 107(18); 716-18
(1982)

Briel, R.C.: Postoperative hematomas and wound healing disorders
with preventive low-dose use of heparin and heparin/DHE. Med Welt
32(19); 732-4 (1981)

Pigran Serrallach, C.: Peripheral gangrene following iatrogenic
ergotism. Med Clin (Barc) 77(2); 85-6 (1981)

DOBUTAMIN

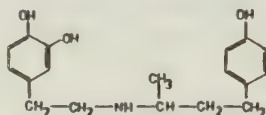
Name

generic name: Dobutamin

Synonyma: 4-(2-(3-p-Hydroxyphenyl-1-methylpropylamino)-ethyl)-benzen-1,2-diol; (Hydroxy-4-phenyl)-3-methyl-1-propyl-amino-2-ethyl-4-pyrocatechol;

Summenformel: $C_{18}H_{23}NO_3$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, feinkristallines Pulver, geruchlos; löslich in Wasser und Alkohol; nicht mit alkalischen Lösungen und Natriumbisulfit mischen!

Vorkommen

Dobutrex^R Amp.: 1 Amp. enthält 250mg Dobutamin-HCl (Lilly)

Verwendung

Herzversagen bei Erwachsenen aufgrund von Kardiomyopathien, nach Herzoperationen, zur positiv inotropen Behandlung

Kontraindikation

Idiopathische hypertrophe subaortale Stenose;

Vorsicht bei akutem Herzinfarkt, Vorhofflimmern, Angina pectoris!

Wirkungscharakter

Dobutamin ist hauptsächlich ein β -Sympathomimetikum mit ähnlichem Wirkspektrum wie Isoproterenol;

- Herz-Kreislauf-System: positiv inotrop durch β -Stimulierung; positiv chronotrop und arrhythmogen; erhöhtes Herzminutenvolumen; gesteigerte Organdurchblutung; der LVEDP sinkt und damit die Vorlast des Herzens; bei Koronarsklerose umgekehrte Wirkung: der LVEDP steigt, das Herz wird mehr belastet, deshalb erhöhte

Vorsicht bei Angina pectoris!

Stimulierung der β -Rezeptoren der peripheren Gefäße, die geringe α -Wirkung wird kompensiert; Vasodilatation im arteriellen Stromgebiet, die Nachlast des linken Ventrikels sinkt, der Aortendruck steigt;

Lungenkreislauf: geringe Bronchodilatation durch β_2 -Stimulierung; durch Vasodilatation sinkt der Pulmonalkapillardruck, eine eventuelle Lungenstauung nimmt ab, die Gefahr des Lungenödems wird geringer;

- Niere: erhöhte GFR durch vermehrte Durchblutung

Wirkungsverstärkung durch Natriumnitroprussid

Vor Behandlung mit Dobutamin muß ein eventueller Blutverlust ersetzt werden.

Stoffwechselverhalten

Dosierung: individuell nach Puls, Blutdruck, Diurese und Herzleistung abgestimmt; als Richtlinie wird empfohlen: 2-5 (-10) $\mu\text{g/kg/min.}$ als i.v.-Infusion, evtl. genügen auch schon Dosen von 0,5 $\mu\text{g/kg KG/min.}$

In Ausnahmen sollen Dosen bis 40 $\mu\text{g/kg KG/min.}$ erforderlich sein

Toxizität

Bisher wurden keine schweren Vergiftungsfälle mit Dobutamin bekannt.

Symptome

Blutdrucksteigerung, Tachykardie, Extrasystolen, tachykarde Rhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden, Atemlosigkeit nach Vorbehandlung mit β -Blockern Vasokonstriktion, Kopfschmerzen, Angst, Übelkeit

Nachweis

HPLC

Ionenaustauschchromatographie

Therapie

Reduzieren oder Absetzen des Präparates
Phentolamin, dann Propanolol, evtl. Nitroglycerin
bei zentraler Erregung Atosil^R oder Megaphen^R

Literatur

Applefied, MM.: Intermittent, continous outpatient dobutamine infusion in the management of congestive heart failure. Am J Cardiol 51(3); 455-8 (1983)

Beck, OA., Hochrein, H.: Hämodynamische Wirkungen von Nitroglycerin und Dobutamin beim akuten Hinterwandinfarkt mit rechtsventrikulären Funktionsstörungen. Intensivmed 20; 36-41 (1983)

Francis, GS.: Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with acute cardiogenic circulatory collaps. Am Heart J 103(6); 995-1000 (1982)

Medan, HJ., Böckh, S., Merkert, S., Avenhaus, H.: Das Herzzeitvolumen unter PEEP-Beatmung und Dobutamin. Intensivmed 18; 325-7 (1981)

Perkin, RM.: Dobutamine: a hemodynamic evaluation in children with shock. J Pediatr 100(6); 977-83 (1982)

Pomer, S., Elert, O., Eckel, S., Satter, P.: Behandlung des Low-output-Syndroms nach herzchirurgischen Eingriffen mit einer rechnergesteuerten Infusion von Nitroprussid, Volumen und Dobutamin. Intensivbehandl 3; 108-15 (1982)

Rae, AP.: The clinical use of inotropes in cardiac failure: dopamine, dobutamine, prenalterol, pirbuterol. Herz 8(1); 23-33 (1983)

Sethne, DH.: Dobutamine and cardiac oxygen balance in patients following myocardial revascularisation. Anesth Analg 61(11); 917-20 (1982)

Steinkamp, G.: Effect of dobutamine and digoxin on the right ventricle. Prax Klin Pneumol 36(9); 384-8 (1982)

DOPAMIN

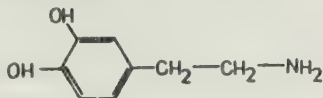
Name

generic name: Dopamin

Synonyma: 4-(2-Aminoethyl)-brenzcatechin; Oxythyramin; 3,4-Di-hydroxy-phenylethylamin; 3,4-Dihydroxy- β -aminoethan;
4-(2-Aminoethyl)-1,2-benzendiol; 4-(2-Aminoethyl)-pyrocatechol; 3-Hydroxy-thyramin;

Summenformel: $C_8H_{11}NO_2$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weiß glänzendes, kristallines Pulver, geruchlos mit leicht bitterem, brennendem Geschmack; leicht löslich in Wasser, Säuren, Methanol, wenig löslich in Eisessig, Aceton, Chloroform, Benzol, Benzin;

Vorkommen

körpereigene Substanz, vorwiegend im extragranulären Plasma von sympathischen Nerven, in der Lunge, Herzmuskel, Nebenniere, als Neurotransmitter im ZNS;

in Bananen und Besenginstern

Dopamin Giulini^R Amp.: 1 Amp. á 5ml enthält 50mg Dopamin

(Giulini Pharma)

1 Amp. á 10ml enthält 200mg Dopamin

(Giulini Pharma)

Dopamin Nattermann^R Amp.: 1 Amp. á 10ml enthält 50mg Dopamin

Dopamin - 200 - Nattermann^R Amp.: 1 Amp. á 5ml enthält 200mg

Dopamin

(Nattermann)

Verwendung

bei drohendem Herz-Kreislauf- oder Nierenversagen z.B. bei Schock unterschiedlicher Genese, akuter Pankreatitis, akuten Zuständen chronischer Herz- und Nierenerkrankungen, schwerer Eklampsie, unter PEEP-Beatmung, bei rückenmarksnahen Anästhesien zur Kreislaufstabilisierung

Kontraindikation

Phäochromozytom, Thyreotoxikose, Engwinkelglaukom, Prostataadenom,; Vorsicht bei Gefäßschäden!

Wirkungscharakter

Bei niedrigen Dosen Stimulierung der β -Rezeptoren, bei höheren Dosen (ab 400-500 μ g/min.) der α -Rezeptoren;

Erweiterung der Gefäße des Splanchnikusgebietes, besonders der Niere (ein eigener Dopaminrezeptor wird hierfür diskutiert)

Wirkungen auf die einzelnen Organe und Organsysteme:

- Herz-Kreislauf-System: stark positiv inotrop; peripherer Widerstand fällt; als Folge bleibt der arterielle Mitteldruck annähernd gleich, wobei die Amplitude aber steigt;
der ZVD fällt zunächst, im Hochdosisbereich kommt es jedoch durch zunehmende α -Stimulation zu verstärktem venösen Rückstrom (dadurch evtl. ventrikuläre Rechts- und Linksüberlastung)
- Haut- und Muskeldurchblutung: nimmt ab zugunsten vitaler Gebiete
- Niere: die Durchblutung steigt bis zu einer Dosis von 4 μ g/kg/min. deutlich an, besonders im Nierenmark; Zunahme des Harnflusses mit erheblicher Steigerung der PAH-, weniger der Kreatininclearance; Zunahme der K^+ -, Na^+ - und Harnstoffausscheidung; angiotensinantagonistische Wirkung
- Koronarsystem: Durchblutungssteigerung um 15-20% bei stark erhöhtem O_2 -Verbrauch, der aber teilweise durch bessere O_2 -Ausschöpfung kompensiert wird;
- Mikrozirkulation: deutliche Steigerung ab 2-8 μ g/kg/min.
- Lunge: evtl. Zunahme des intrapulmonalen Shuntvolumens
- Thyroidea: TSH-Hemmung, was bei Patienten mit Low- T_3 -Syndrom zusätzliche Belastung bedeutet;
- Endokrinum: STH steigt, Prolaktin fällt, freie Fettsäuren und Hydroxybutyrat steigen, besonders bei Diabetikern; der Katecholaminspiegel steigt!
- Auge: Mydriasis, wahrscheinlich durch α -Stimulierung des M. dilatator pupillae

Interaktionen:

Wirkungsverstärkung durch MAO-Hemmer und Guanethidin, nach neueren Untersuchungen auch durch Cimetidin;

Wirkungsabschwächung durch Butyrophenonderivate, Chlorpromazin und Apomorphin;

Um Überdosierungserscheinungen zu vermeiden, werden folgende Kombinationen empfohlen:

Dopamin + Nitroglycerin bei erhöhter Vorlast (durch Abnahme des venösen Rückstroms fällt der enddiastolische Ventrikeldruck)

Dopamin + Nitroprussid bei erhöhter Nachlast (zur Senkung des peripheren Widerstands)

Dopamin + Furosemid zur verstärkten Diurese

Dopamin + Orciprenalin bei schwerem septischen Schock oder Schwerverletzten, wo hohe Dosen nötig sind (dadurch wird der Minderdurchblutung von Haut und Muskulatur gegengesteuert)

Dopamin + Dobutamin gegen Frequenzsteigerung und Rhythmusstörungen

Stoffwechselverhalten

Dopamin überwindet nicht die Blut-Liquor-Schranke;

Wirkdauer ca. 5-10min., daher praktisch nur als Infusion applizierbar;

Im Körper wird über Thyrosin und Dopa Dopamin synthetisiert; Der Abbau erfolgt zu 2/3 zu Methoxy-hydroxyphenyl-essigsäure (Homovanillin), zu 1/3 zu Noradrenalin. Die Ausscheidung erfolgt renal.

Dosierung: Niedrigdosisbereich (internistische Intensivmedizin)
100-250µg/min. = 1,5-3,5µg/kg/min.

Mittlerer Dosisbereich (chirurgische Intensivmedizin)
300-700µg/min. = 4-10µg/kg/min.

Hochdosisbereich (z.B. septischer Schock)
750-1500µg/min. = 10-20µg/kg/min.

Anwendungsdauer: bis zu einem Monat oder länger; Ausschleichen!

Toxizität

sehr gering

LD₅₀ Mäuse 1,26g/kg

LD₁₀₀ Mäuse 1,80g/kg (Tod unter tonisch-klonischen Krämpfen)

zum Vergleich: mittlere therapeutische Dosis beim Menschen:

0,003g/kg

Symptome

Herzklopfen, Frequenzanstieg, Rhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden, (besonders bei Koronarpatienten), beginnende Lungenstauung bis zum Lungenödem, Oligo- bis Anurie

Übelkeit, Erbrechen

nach paravenöser Injektion Hautnekrosen besonders bei Durchblutungsstörungen oder Gefäßschäden

sekundäre Kardiomyopathie nach längerer Anwendung

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie

HPLC

Therapie

Absetzen der Infusion beim Auftreten von Rhythmusstörungen und pektanginösen Beschwerden, bei vorbestehender Herzschädigung schon bei Frequenzanstieg

im Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat, bei Anurie Hämodialyse

bei Haut- und Muskelnekrosen Phentolamininfiltration 5-10mg in 10ml 0,9%ige NaCl-Lösung ins Extravasat

Literatur

Düsterlho, J., Hänze, S.: Periphere Nekrosen unter Dopamintherapie. Herz Kreisl 8; 306-10 (1976)

Eckelt, R.J.: Einfluß von Dopamin auf Diurese, Harnstoff- und Elektrolytexkretion und Nierendurchblutung bei chronischer Niereninsuffizienz. Münch Med Wochenschr 121; 461-63 (1979)

Hurt, H.: Dopamine overdosage in an infant (letter). Crit Care Med 10(7); 488 (1982)

Klausen, NO.: Pulmonary hypertension in a patient with ARDS - a possible side-effect of dopamine-treatment. Intensive Care Med 8(3); 155-8 (1982)

Maggi, JC.: Gangrene in neonate following dopamine therapy. J Pediatr 100(2); 323-5 (1982)

Winkler, MJ.: Dopamine gangrene, association with disseminated intravascular coagulation. Am J Surg 142(5); 588-91 (1981)

EPHEDRIN

Name

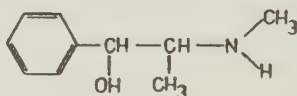
generic name: Ephedrin

Synonyma: 2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol; -(1-Methylamino-ethylbenzyl)-alkohol; Benzenmethanol;

das d-Isomer ist Pseudoephedrin, das auch therapeutisch genutzt wird

Summenformel: $C_{10}H_{15}NO$

Strukturformel:



Beschaffenheit

farblose Kristalle oder weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; geruchlos oder leicht aromatischer aminartiger Geruch; löslich in Wasser und Alkohol, Chloroform, Ether, in Glycerol 1:20, in Olivenöl 1:25, in Paraffinöl 1:100; Lösungen in Wasser sind stark alkalisch; unverträglich mit Chlorbutol, Jod, Silbersalzen, Tanninsäure;

Ephedrin zersetzt sich unter Lichteinwirkung; kühl, luftdicht und lichtgeschützt aufbewahren! MG = 165,23; SP = 40-43°C

Vorkommen

Alkaloid verschiedener Ephedraarten, besonders Ephedra vulgaris; im Handel erhältlich in:

Ephedrin "Knoll"^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 50mg Ephedrin-HCl (Knoll)

Ephetonin^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 50mg Ephedrin-HCl (Merck)

Außerdem ist Ephedrin in vielen Kombinationspräparaten (Antitussiva, Bronchospasmolytika, Antihypotonika) in geringeren Mengen enthalten.

Verwendung

Kreislaufschwäche, Kollaps, Hypotonie

Bronchialasthma, chronische Bronchitis, Husten, Heufieber, Urtikaria, Narko-, Katalepsie, als Mydriatikum, zur nasalen Vasokonstriktion

Kontraindikation

Hypertonie, Hyperthyreose, Engwinkelglaukom, Herzerkrankungen, Herzdekompensation, Angina pectoris, Digitalistherapie, Prostatahypertrophie, ; nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern und halogenierten Anästhetika geben!

Wirkungscharakter

Ephedrin ist ein α - und β -Sympathomimetikum mit direkter und indirekter Wirkung. Es entwickelt zentrale und periphere Effekte, wobei durch die β -Hydroxylierung und dadurch höhere Polarität die zentralen Wirkungen nicht so stark ausgeprägt sind wie bei anderen zentralen Stimulantien. Die Wirkungen im einzelnen:

- Herz-Kreislauf-System: 10x längere, aber schwächere Wirkung als Adrenalin; periphere Vasokonstriktion; positiv inotrop, systolischer, diastolischer Blutdruck und Herzminutenvolumen steigen; die Durchblutung des Splanchnikusgebietes und der Niere sinkt, die Koronar-, Muskel- und Hirndurchblutung nimmt zu;
- Atmung: Bronchodilatation; in therapeutischen Dosen Stimulation, in toxischen Dosen Lähmung des Atemzentrums;
- glatte Muskulatur: Relaxierung des M. detrusor vesicae, der Uterus- und Magen-Darm-Muskulatur, Kontraktion des Blasensphinkters
- Auge: Mydriasis
- Endokrinum: Ödemausschwemmung durch Hemmung der Renin- und Aldosteronsekretion
- Immunsystem: Ephedrin fördert die Phagozytose-tätigkeit im Serum und wirkt antipyretisch

Anwendung von Ephedrin führt zu Tachyphylaxie, da die Noradrenalin-konzentration in den Speichervesikeln abnimmt, und Ephedrin selbst als falscher Transmitter mit schwächerer Wirkung als Noradrenalin eingebaut wird.

Bei längerer Anwendung wurde Abhängigkeit und Toleranz beobachtet.

Wechselwirkungen:

Wirkungsabschwächung durch Guanethidin, Reserpin, Methyldopa;
Wirkungsverstärkung und Auftreten von Rhythmusstörungen mit
halogenierten Anästhetika und Digitalis;

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: rasche orale Resorption, Wirkungseintritt nach
1Std., HWZ 4Std., Anreicherung vor allem in der Leber, Lunge,
Milz, Niere, Gehirn; plazenta- und gehirngängig; 60-80% werden
innerhalb von 24Std. renal unverändert ausgeschieden; auch bei
längerer Anwendung wurde keine Kumulation beobachtet;

Dosierung: bei Bronchialasthma 15-60mg 3-4x/d oral oder s.c.
zur Narko- und Katalepsie 8-60mg 3x/d oral
zur Hypotonietherapie 15-60mg alle 2-4Std.
Normaldosierung beim Erwachsenen bis 300mg/d
bei Kindern 0,75mg/kg KG/d

Toxizität

minimale Letaldosis 2g (entspricht 40Tbl.)

0,4g waren bei Erwachsenen noch ohne toxische Effekte, ein
2-jähriges Kind starb jedoch nach einer Dosis von 200 mg

Symptome

Schwindel, Kopfschmerz, Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit, para-
noide Psychose, Halluzinationen, Krämpfe, Atemlähmung, Tremor,
Muskelschwäche, Tachykardie, Herzschmerzen, Herzklopfen, Hyper-
tonie, Arrhythmien, während der Geburt fetale Tachykardie
Schwitzen, Durst, Miktionsstörungen, Übelkeit, Erbrechen
Kontaktdermatitis bei Überempfindlichen Patienten
bei chronischer Anwendung Kardiomyopathie

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie
Infrarot-, UV-, Massenspektrometrie

Therapie

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung

bei zentraler Erregung Atosil^R oder Megaphen^R

Bei Krämpfen Diazepam oder Thiopental

bei Tachykardie Propanolol 2,5-5mg i.v. (bei Asthmatikern besser
Practolol)

bei Hypertonie Phentolamin

Beatmen

bei stark anticholinergem Bild Physostigmin

Literatur

Kincaid, MC.: Iododerma of the conjunctiva and skin. Ophthalmology
(Rochester) 88(12); 1216-20 (1981)

Leighton, KM.: Paranoid psychosis after abuse of Actifed. Br Med J
(Clin Res) 284(6318); 789-90 (1982)

Loderer, J.: Accidental injection of ephedrin into the epidural
space (letter). Anaesthesia 34(1); 78-9 (1979)

Mueller, SM.: Seizures associated with a new "pick-me-up"-pill
(letter). Am Neurol 11(3); 322 (1982)

Otto, KR.: paranoid hallucinatory psychosis following chronic
astmolytan abuse. Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipzig) 32(8);
492-5 (1980)

Roxanes, MG.: Ephedrin abuse psychosis. Med J Austr 2(19); 639-40
(1977)

Van Mieghem, W.: Ephedrine-induced cardiopathy. Br Med J 1 (6116);
816 (1978)

ETILEFRIN

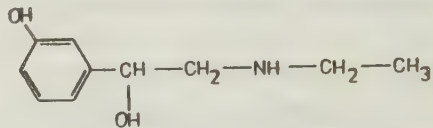
Name

generic name: Etilefrin

Synonyma: Ethyladrianol; Ethylnorfenylefrin; 2-Ethyl-amino-1m-hydroxy-phenylethanol; DL-1(3-Hydroxyphenyl)-2-ethyl-aminoethanol; d,l,1-(3-Oxyphenyl)-1-oxy-2-ethylamino-ethan; Ethylphenylephrin;

Summenformel: $C_{10}H_{15}NO_3$

Strukturformel:



Beschaffenheit

farb- und geruchlose, kristalline Substanz; leicht in Wasser löslich, stabil in Magen-und Darmsaft und in weitem pH-Bereich; wäßrige Lösung nicht alkalisch oder zu sauer einstellen; MG = 217,7; vor Licht und Oxidation schützen!

Vorkommen

Circupon^R RR Kps.: 1 Kps. enthält 25mg Etilefrin-HCl (Tropon)

Effortil^R Amp.: 1 Amp. á 1ml enthält 10mg Etilefrin-HCl

" Inf.amp.: 1 Amp. á 5ml enthält 50mg Etilefrin-HCl

" Tbl.: 1 Tbl. enthält 5mg Etilefrin-HCl

" Tropfen: 1g Lösung (=15gtt) enthält 7,5mg Etilefrin-HCl

" Saft: 1ml enthält 1mg Etilefrin-HCl + 280mg Sorbit

" Depot: 1 Amp. á 1ml enthält 15mg Etilefrin-HCl

" Perlongetten: 1 Kps. enthält 25mg Etilefrin-HCl

(Boehringer Ingelheim)

Etilefrin^R Tropflösung: 1ml (15gtt) enthält 7,5mg Etilefrin-HCl
(Chephasaar)

etilefrin^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 5mg Etilefrin-HCl (Tempelhof)

Tonus-forte-Tablinen^R: 1 Tbl. enthält 25mg Etilefrin-HCl
(Sanorania)

Verwendung

parenterale Anwendung bei Herzkreislaufversagen und schockbedingten Störungen mit Verminderung der Herzleistung und des venösen

Rückflusses (z.B. kardiovaskuläre Synkope, Low-cardiac-output-Syndrom etc.)

orale Anwendung bei hypotonen Kreislaufregulationsstörungen und orthostatischer Dysregulation bei essentiellen und symptomatischen Hypotonieformen

Wirkungscharakter

Sympathomimetikum vom Typ Phenylethylamin; der Unterschied zu körpereigenen Sympathomimetika ergibt sich durch die fehlende 3,4-Dihydroxygruppierung und fehlende primäre Aminstruktur, wie sie Noradrenalin aufweist. Diese Unterschiede bewirken eine erhöhte chemische Stabilität, verlängerte Wirkungsdauer, orale Wirksamkeit etc.

Etilefrin besitzt keine zentralnervöse Wirkung; die β_1 -mimetische Wirkung ist stark ausgeprägt, α -Wirkung zeigt sich erst in höheren Dosen (vergleichbar dem Adrenalinverhalten). Die Wirkungen im einzelnen:

- Herz-Kreislauf-System: positiv inotrop, Schlag- und Herzminutenvolumen steigen; Kontraktilität, ZVD und LVEDP werden erhöht; die Herzfrequenz wird kaum verändert; der systolische Druck steigt und damit auch die Amplitude; der periphere Widerstand sinkt anfangs, steigt aber bei höheren Dosen
- Lunge: geringe Bronchodilatation
- Uterus: Relaxierung
- Niere: anfangs Diureseanstieg durch vermehrte Nierendurchblutung, bei höheren Dosen durch Widerstandserhöhung Oligo- bis Anurie

Wirkungsverstärkung durch Calcium, Atropin, Desoxycorticosteronazetat, trizyklische Antidepressiva;

Wirkungsabschwächung durch α - und β -Blocker, Chinidin;

Die durch Glykoside verursachte Bradykardie wird aufgehoben, deren Toxizität in hohen Dosen verstärkt.

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: nahezu 100% Resorptionsrate durch den Magen-Darmtrakt, HWZ 2-3Std., Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ca. 55%, geringe Plasmaeiweißbindung, schnelle Verteilung im Gewebe, besonders hohe Affinität zu den Nieren;
nach peroraler Verabreichung sind 90% nach 24Std. wieder ausgeschieden, 70-80% davon im Urin;

Hauptmetabolismus durch Konjugation an Schwefelsäure; Abbau durch COMT oder MAO spielt praktisch keine Rolle, nur 3-5% erscheinen als Hydroxymandelsäure im Urin;

Wirkungseintritt nach i.v.-Gabe sofort, Wirkdauer 30-45min.
nach i.m.-Gabe 5-10min., " 80min.
nach s.c.-Gabe 5-10min., " 3Std.
nach p.o.-Gabe 10-20min., " 3Std.

Dosierung: Normaldosis peroral 3x/d 5-10mg bei Erwachsenen und
Schulkindern

3x/d 2,5-5mg bei Kleinkindern

Normaldosis i.v. 0,4mg/min. (0,2-0,6) Erwachsene,
Schulkinder
0,2mg/min. (0,1-0,4) Kleinkinder
0,05-0,2 Säuglinge

Toxizität

LD ₅₀	Maus	p.o.	2250mg/kg KG m, 1240mg/kg KG w
		s.c.	320mg/kg KG
		i.v.	14,5mg/kg KG
LD ₅₀	Ratte	p.o.	220mg/kg KG
		s.c.	160mg/kg KG m, 235mg/kg KG w
		i.v.	3,8mg/kg KG m, 12,6mg/kg KG w
LD ₅₀	Kaninchen	p.o.	161mg/kg KG
LD ₅₀	Hund	i.v.	11,5mg/kg KG

subakute Toxizität: beim Hund emetische Wirkung, reversibler Anstieg der alkalischen Phosphatase; bei Ratten im Höchstdosisbereich verminderte Körpergewichtsentwicklung und verminderte

Organgewichte von Leber und Milz. Keine Hinweise auf Teratogenität. Bei trächtigen Tieren bestanden ab 30mg/kg KG Zeichen einer toxischen Wirkung, ebenso bei den Feten (Gewichtsabnahme, verringertes Geburtsgewicht, erhöhte Sterberate der Jungtiere im Inkubator nach Schnittentbindung)

Symptome

Herzklopfen, Unruhe, Kopfdruck, Herzfrequenzanstieg, Extrasystolen, im Extremfall Schock und Lungenödem
Schlaflosigkeit, Magenunverträglichkeit, Schwitzen, Piloerektion
Gefahr von Glaukom ab 10mg i.v.

Nachweis

Papierchromatographie

Therapie

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung
im Schock Plasmaexpander, Azidoseherapie mit Natriumbikarbonat
bei Lungenödem Lasiv^R i.v.
Wiedereröffnen der Peripherie mit Dehydrobenzperidol
bei stark anticholinergem Bild Physostigmin

Literatur

Bismarck, M.: Initial results with the antihypotensive agent Thomasin (etilefrine) under ambulatory conditions (a double-blind study). Z Arztl Fortbild (Jena) 76(4); 153-6 (1982)
Gruber, G.: Evaluation of the effectiveness of Thomasin (etilefrine) in hypotensive and for circulatory disorders in comparison with pholedrine and placebo (a double-blind study)
Z Arztl Fortbild (Jena) 76(4); 149-53 (1982)
Jansen, W.: Comparative study of the efficacy amezinium and etilefrine in aged patients with hypotonic blood circulation regularity disorders. Med Welt 32(40); 1491-6 (1982)

FLUDROCORTISON

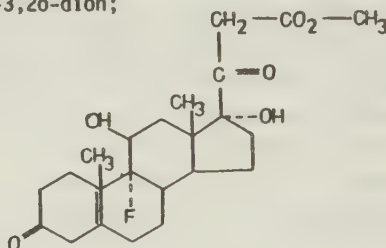
Name

generic name: Fludrocorison

Synonyma: 9-Fluorhydrocortison; 9-Fluor-11 β ,17,21-trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion; 21-Acetoxy-9 α -fluor-11 β ,17-dihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion;

Summenformel: $C_{23}H_{31}FO_4$

Strukturformel:



Beschaffenheit

gelblichweißes, feinkristallines, fast geruch- und geschmackloses Pulver; sehr schwach löslich in Wasser und Ether, wenig löslich in Alkohol und Chloroform; MG = 422,50;

Vorkommen

Astotin^R-H Tbl.: 1 Tbl. enthält 0,1mg Fludrocorison (Merck)

Verwendung

orthostatische und hypotone Dysregulation, periphere Durchblutungsstörungen, M. Addison, Androgenitales Syndrom

Kontraindikation

Krankheiten mit Ödembildung (Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Nephrose), Hypertonie, fortgeschrittene Zerebralsklerose, Gravität

Wirkungscharakter

Durch die 9-Fluorhydrierung von Hydrocortison verliert Fludrocortison einen Großteil der Glucocorticoidwirkung und wirkt stärker mineralcorticoid; die Wirkung auf den Elektrolytstoff-

wechsel ist 128x stärker als bei Hydrocortison, die gluconeogenetische und entzündungshemmende Wirkung 8x stärker. Bei therapeutischen Dosen kann die glucocorticoide Wirkung vernachlässigt werden.

Die Wirkungen im einzelnen:

renale Na^+ -Retention, Vermehrung des Blutvolumens, Steigerung der Gefäßpermeabilität auf pressorische Substanzen durch Änderung des elektrischen Potentials; das Serum- Na^+ steigt leicht an, das Serum- K^+ bleibt unverändert;

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: rasche orale Resorption, die maximale Serumkonzentration wird nach 1,7Std. erreicht; HWZ für die unveränderte Substanz 1Std., für die Metaboliten 4,8Std.; nach 24Std. sind 80% der Substanz renal ausgeschieden;

langsam einsetzende Wirkung, das Maximum wird nach 2-3 Tagen erreicht; nach einigen Tagen Stabilisierung auf höherem Niveau, bei weiterer Medikation keine weitere Resorptionssteigerung (Escape-Phänomen).

Bei gleichzeitiger Gabe von hormonellen Kontrazeptiva sind geringere Dosen zur Blutdruckstabilisierung nötig.

Dosierung: anfangs 0,2-0,3mg/d, nach Besserung 0,1-0,2mg/d

Maximaldosis 0,4-0,5mg/d

Kinder 0,1mg/d

Toxizität

Beim Menschen wurden keine schweren Vergiftungsfälle bekannt.

Symptome

leichte Ödeme, leichter Gewichtsanstieg

stärkere Ödeme mit erhöhtem Blutdruck, Kopfdruck, akutes Herzversagen mit evtl. Lungenödem

bei längerem Gebrauch Hypokaliämie

Nachweis

HPLC

Therapie

Absetzen des Präparates

Kaliumsubstitution

Ödemausschwemmung mit Lasix^R

Literatur

Cassellato, F.: Arterial hypertension with excessive mineral-active hormone activity caused by overdose of a nasal spray containing fluorohydrocortisone. J Hal Cardiol 11(7); 1014-18 (1981)

Chobanian, AV.: Mineralcorticoid-induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. N Engl J Med 301(2); 68-73 (1979)

Decaux, G.: Fludrocortisone in orthostatic hypotension (letter). N Engl J Med 301(20); 1121-2 (1979)

Hawkins, S.: Postural hypotension and its management. Practitioner 226(1365); 420-2, 424, 426 (47 ref) (1982)

Walter, R.: Fludrocortisone in orthostatic hypotension. N Engl J Med 301(20); 1121 (1979)

Watt, SJ.: The treatment of idiopathic orthostatic hypotension: a combined fludrocortisone and flurbiprefen regime. Q J Med 50(198); 205-12 (1981)

HEPTAMINOL

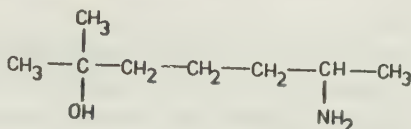
Name

generic name: Heptaminol

Synonyma: 6-Methyl-2-amino-6-heptanol; 6-Amino-2-methyl-heptanol; 2-Methyl-6-amino-2-heptanol;

Summenformel: $C_8H_{19}NO$

Strukturformel:



Beschaffenheit

farblose, kristalline Substanz; gut löslich in Wasser, in niederen Alkoholen, schlecht löslich in Aceton und Chloroform;

MG = 145,24; SP = 162-164°C; trocken lagern!

Vorkommen

Bayrotren^R Kps.: 1 Kps. enthält 100mg Heptaminol-HCl + 10mg
Norfenefrin-HCl (Bayropharm)

eoden retard^R Kps.: 1 Kps. enthält 200mg Heptaminol-HCl
(Woelm Pharma)

Heptaminol Diffules^R Kps.: 1 Kps. enthält 200mg Heptaminol-HCl
(Schwarzhaupt)

Heptylon^R Amp.: 1 Amp. à 5ml enthält 313mg Heptaminol-HCl
(Delalande)

Heptylon ret. Retard-Tbl.: 1 Tbl. enthält 375,6mg Heptaminol-HCl
+ Glycerinpalmistearat (Delalande)

Heptylon Tbl.: 1 Tbl. enthält 187,8mg Heptaminol-HCl (Delalande)

Heptylon Tropfen: 25 Tropfen entsprechen 305mg Heptaminol-HCl
+ K⁺-Sorbit (Delalande)

Theo-Heptylon^R Amp.: 1 Amp. à 5ml enthält 500mg Heptaminoltheo-
phyllin-7-acetat (Delalande)

Theo-Heptylon Tbl.: 1 Tbl. enthält 500mg Heptaminoltheophyllin-
7-acetat (Delalande)

Theo-Heptylon Tropfen: 1ml (= 20 gtt) enthält 400mg Heptaminol-
theophyllin-7-acetat + p-Aminobenzoesäureme-
thylester + 5mg p-Hydroxybenzoesäurepropylester
(Delalande)

Orthoheptamin^R Perlen: 1 Perle enthält 20mg Heptaminol-HCl +
5mg Etifelmin-HCl (Guillini Pharma)

Orthoheptamin retard Drg.: 1 Drg. enthält 40mg Heptaminol-HCl
+ 10mg Etifelmin-HCl (Guillini Pharma)

Verwendung

kardiale Indikation: Überleitungsstörungen, partieller AV-Block, Bradykardie, latente Insuffizienz, Koronarinsuffizienz, Digitalisintoxikation; als Adjuvans in der Digitalistherapie besonders bei Digitalisunverträglichkeit oder Herzdekompensation trotz Volldigitalisierung

bronchopulmonale Indikation: chronische Bronchitis, Asthma bronchiale, Emphysem, chronisches Cor pulmonale

Kreislaufindikation: Hypotonie infolge verminderter Herzleistung, orthostatische Dysregulation

Kontraindikation

maligne Hypertonie, schwere Tachykardie

Vorsicht bei Epilepsie und frischem Herzinfarkt!

Wirkungscharakter

Zwei Wirkmechanismen werden für den aliphatischen Aminoalkohol Heptaminol diskutiert;

1. indirekt sympathomimetische Wirkung, d.h. Freisetzung endogener Katecholamine,
2. direkte Wirkung auf den Herzmuskel durch Beeinflussung der Koppelung von Membrandepolarisation und Kontraktion;
die intra- oder extrakardiale K^+ -Konzentration wird nicht verändert;

Die Wirkungen im einzelnen:

- Herz-Kreislauf-System: positiv chronotrop, inotrop, dromotrop;
es kommt zu flüchtigem systolischem Blutdruckanstieg durch die Mehrarbeit des Herzens; der periphere Widerstand bleibt unbeeinflusst; es erfolgt Koronardilatation mit dadurch bedingtem erhöhten Durchfluß;

Das kardiotope Wirkprofil ähnelt dem des g-Strophantin bei allerdings unterschiedlichem Wirkmechanismus;

Lungenkreislauf: Dilatation der Pulmonalgefäße, Verminderung des rechtsventrikulären Drucks, erhöhte Lungenventilation durch Zunahme des Atemvolumens

- Niere: erhöhte Durchblutung und dadurch Diureseanstieg

Interaktionen:

Heptaminol verstärkt die Glykosidwirkung durch agonistische Wirkung bei unterschiedlichem Angriffspunkt; gleichzeitig werden dann weniger Glykoside für die gleiche Wirkung benötigt; Wirkungsabschwächung durch Cocain, Atropin, Antihistaminika

EKG-Veränderungen: Verkürzung des Vorkammerkomplexes, Verlängerung der diastolischen Phase; Erhöhung der R-Voltage bei ermüdetem Muskel

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: schnelle Resorption im Magen-Darm-Trakt; nur kurze Wirkung, deshalb wurde eine Reihe von Retardpräparaten entwickelt, die den Wirkstoff über mehrere Stunden kontinuierlich freisetzen;

innerhalb von 24Std. werden 85% als 6-Amino-2-methyl-1,2-heptandiol renal ausgeschieden; die biliäre Ausscheidung liegt unter 1%;

nach i.v.-Injektion ist ein biphasischer Abfall des Plasmaspiegels zu beobachten: HWZ 1 = 10-12min., HWZ 2 = 1 1/2-2Std. Maximale Plasmaspiegel werden 30min. nach peroraler Aufnahme erreicht. Es herrscht vollständige Bioverfügbarkeit; die Plasma-eiweißbindung ist gering.

Dosierung: 50mg i.v. sehr langsam (10mg/30sec.)

75-100mg i.m.

2x/d 200mg als Retardkapsel

Toxizität

LD₅₀ Maus 2000mg/kg i.v.

subakute toxische Erscheinungen konnten nach 12-tägiger i.v.-Applikation von 100mg/kg tgl. bei Hunden nicht festgestellt

werden.

Beim Menschen gibt es keine Angaben über schwere Heptaminol-Überdosierungserscheinungen.

Symptome

Tachykardie, Hypertonie

Flush, allergisches Exanthem

Venenreizung nach i.v.-Applikation

Nachweis

Dünnschichtchromatographie

Massenspektrometrie

Therapie

meist genügt Reduktion der Dosis oder Absetzen des Präparates

bei starker Tachykardie Propanolol

nach versehentlicher massiver oraler Aufnahme Kohle-Pulvis

evtl. Magenspülung

Literatur

Albach, E.: Versuch der Beurteilung eines Kardiotonikums durch den Sequentialtest nach Wald. Zeitschr Therapie 5; 271-8 (1972)

Bekkering, Th.: Eine Alternative zur konventionellen Herztherapie. Therapiewoche 31; 6561-7 (1981)

Braun, H.: Erfahrungen mit Heptaminol. Zeitschr Therapie 6; 345-51 (1972)

Schüren, KP., Hüttemann, U., Ramdohr, B., Lohmann, FW.: Lungenkreislauf und kontraktile Funktion des rechten Ventrikels bei chronischem Cor pulmonale; vergleichende Untersuchung über den Einfluß von Aminophyllin und Heptaminol. Therapie Gegenw; 489-501 (1973)

METARAMINOL

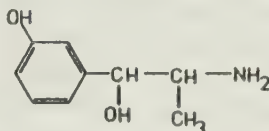
Name

generic name: Metaraminol

Synonyma: Hydroxynorephedrin; 2-Amino-1-(m-hydroxyphenyl)-propan-1-ol; L-1-(3-hydroxyphenyl)-2-aminopropan-1-ol;

Summenformel: $C_9H_{13}NO_2$

Strukturformel:



Beschaffenheit

fast geruchloses, weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; meist als Metaraminol-tartrat im Handel (9,5mg Metaraminol-tartrat entsprechen 5mg Metaraminol);

löslich in Wasser 1:3, in Alkohol 1:100, unlöslich in Chloroform und Ether; 5%ige wäßrige Lösung hat pH von 3,2-3,5;

5,17%ige Lösung ist isoosmolar mit Serum; SP = 174-178⁰C;

luftdicht aufbewahren!

Vorkommen

Araminum^R Amp.: 1 Amp. á 1ml enthält 10mg Metaraminol

(Sharp&Dohme)

Araminum^R Injektionsflaschen: 10ml enthalten 100mg Metaraminol

(Sharp&Dohme)

Verwendung

Adjuvans bei akutem Blutdruckabfall und Schock, Endotoxinschock, Hirnschädigung, akute Hypotonie bei Spinalanästhesie, zur Operationsvorbereitung

Kontraindikation

Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom, Prostataadenom;

Vorsicht bei schweren organischen Herz- und Gefäßveränderungen,

Rhythmusstörungen, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Malaria-anamnese;

nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern geben!

Wirkungscharakter

Metaraminol ist ein Sympathomimetikum mit direkter und indirekter Wirkung auf adrenerge Rezeptoren; die α -adrenerge Wirkung ist stärker als die β -adrenerge;

periphere Vasokonstriktion, systolischer und diastolischer Blutdruck steigt, das Schlagvolumen des Herzens nimmt zu, die Herzfrequenz sinkt; die Koronardurchblutung wird etwas gesteigert;

Wirkungsverstärkung durch MAO-Hemmer und Guanethidin;

Adrenolytika dämpfen die Wirkung, führen aber nicht zur Wirkumkehr, da die β -adrenerge Wirkung zu schwach ist.

Stoffwechselverhalten

Metabolismus und Pharmakokinetik: peroral mäßige Resorptionsquote;

Wirkbeginn nach s.c.- oder i.m.-Gabe nach 5-15min. Wirkdauer 1Std.,

Wirkbeginn nach i.v.-Gabe nach 1-2min., Wirkdauer ca. 20min.

Metaraminol wird nicht durch MAO metabolisiert; es kann kumulieren;

Dosierung: 2-10mg s.c. oder i.m. bei Hypotonie vor Operationen oder Spinalanästhesie

15-100mg auf 500ml 5%ige Dextran- oder NaCl-Infusion zur Blutdruckstabilisierung

0,5-5mg i.v. bei Notfällen

bei Kindern 100µg/kg KG s.c. oder i.m.

400µg/kg KG pro 500ml Infusion

10µg/kg KG i.v.

Toxizität

Es wurden schwere Fälle von Überdosierung beim Menschen bekannt.

Symptome

Kopfschmerz, Schwindel, Tremor, selten Schlaflosigkeit
Übelkeit, Erbrechen
Herzklopfen, Tachykardie, Hypertonie, Arrhythmien, Herzstillstand,
pektanginöse Beschwerden, Schock
nach paravenöser Injektion Gewebenekrosen

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie, HPLC
Infrarot-, UV-Spektrometrie

Therapie

bei Hypertonie und dadurch bedingten Komplikationen Phentolamin-
mesylat 5-10mg i.v., notfalls wiederholen
bei tachykarden Arrhythmien Procainamid i.v. oder p.o.
bei Erbrechen Chlorpromazin (Megaphen^R)
bei Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat
bei stark anticholinergem Bild Physostigmin

Literatur

Bourry, J.: Acute pancreatitis in the course of meprobamate poisoning: possible role of pressure amine therapy. Nouv Presse Med 5(30); 1918 (1976)
van Dellen, JR.: Prolonged induced hypertension in the management of incipient cerebral infarction. Surg Neurol 8(3); 185-6 (1977)
Portioli, I.: Factitious pheochromocytoma: a case for Sherlock Holmes. Br Med J (Clin Res) 283(6307); 1660-1 (1981)

NORADRENALIN

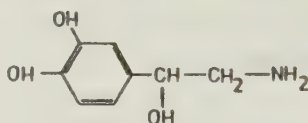
Name

generic name: Noradrenalin

Synonyma: 1-Norepinephrin; 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamin; 2-Amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethanol;

Summenformel: $C_8H_{11}NO_3$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes oder fast weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; löslich in Wasser 1:2,5, in Alkohol 1:300, praktisch unlöslich in Chloroform und Ether; 1%ige wäßrige Lösung hat pH von 3-5; unverträglich mit alkalischen oder oxidierenden Substanzen; SP = 102°C; vor Licht und Luft schützen!

Vorkommen

Im Körper als Neurohormon an postganglionären, adrenergen Synapsen und im Nebennierenmark; im Handel als Hydrochlorid in: Arterenol^R-Lösung 1:1000: 1ml enthält 1,22mg Noradrenalin-HCl (= 1mg Base) + 4mg Chlorobutanol als Konservierungsmittel (Hoechst)

Verwendung

verschiedene Schockformen, Vergiftungen und schwere Infektionen, Zusatz zu Lokalanästhetika

Kontraindikation

Hypertonie, Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom, Prostataadenom, paroxysmale Tachykardie, hochfrequente, absolute Arrhythmie, Koronar- und Herzmuskelerkrankungen, Arteriosklerose, Cor pulmonale

lokal: Anästhesie im Endstrombereich besonders der Finger, Zehen, Nasenspitze, Penis

nie zusammen mit halogenierten Anästhetika (Halothan etc.) oder MAO-Hemmern verabreichen!

Wirkungscharakter

Noradrenalin ist ein sehr starkes, peripher wirkendes Sympathomimetikum; es stimuliert vornehmlich die α -Rezeptoren, in geringem Grad auch die β -Rezeptoren.

Wirkung auf einzelne Organe und Organsysteme:

- Herz-Kreislauf-System: periphere Vasokonstriktion; der periphere Widerstand, der systolische und diastolische Blutdruck steigen; die positive Wirkung am Herzen wird weitgehend durch reflektorische Vaguswirkung kompensiert, sodaß die Herzfrequenz gleichbleibt; die Herzarbeit wächst, die O_2 -Bilanz wird schlechter; deshalb können bei Hyperthyreose oder Cor pulmonale schon geringste Mengen gefährliche Folgen haben; bei Gefäßsklerose besteht Gefahr der Ruptur durch plötzlichen Druckanstieg;

die Koronardurchblutung steigt durch die geringe β -Wirkung und die reflektorische vagale Reaktion;

- Uterus: Kontraktionen besonders in der Gravidität möglich
- Niere: die Durchblutung nimmt ab, die GFR sinkt
- Magen-Darm-Trakt: Erschlaffung der Längsmuskulatur, Tonuserhöhung der Sphinktere
- Auge: Mydriasis

Blase: Tonuserhöhung des Sphinkters

- ZNS: Noradrenalin ist nicht liquorgängig, deshalb kaum zentralnervöse Wirkung

Wirkungsverstärkung durch halogenierte Anästhetika (begünstigt Arrhythmien), Reserpin, Guanethidin, Cocain, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, und besonders durch Atropin
Arrhythmien werden auch begünstigt durch gleichzeitige Applikation von Digitalis, Quecksilberdiuretika, Chinidin;

Wirkungsumkehr durch Phenoxybenzamin und andere α -Blocker

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: oral unwirksam, da durch die Mucosazellen des Darms die wirksame Struktur von Noradrenalin durch Methylierung der OH-Gruppe in Position 3 zerstört wird.

Methylierung der metaständigen OH-Gruppe am Ring durch COMT besonders in der Leber; es entsteht Normetanephrin. Durch MAO erfolgt oxidative Desaminierung zu Vanillinmandelsäure, daneben laufen Glucuronidierung und Sulfatierung ab. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden. Nur 5% verlassen den Körper unverändert.

Dosierung: im Mund, Rachen, HNO-Heilkunde: 1 Tropfen der Stammlösung 1:1000 auf 1ml Anästhesielösung (Maximaldosis 10 Tropfen = 1/2ml Arterenollösung)

Infiltrationsanästhesie der übrigen Körperregionen:

2 Tropfen auf 10ml Anästhesielösung (Maximaldosis

20 Tropfen = 1ml Arterenollösung)

Leitungsanästhesien: 1 Tropfen der Lösung 1:1000 pro ml Anästhesielösung

systemische Therapie: 0,3-0,8ml s.c. oder 0,25ml i.m.

Infusion mit 0,1µg/kg/min. (das entspricht bei einem Körpergewicht von 60kg 1ml der Lösung 1:1000 innerhalb von 3Std.). Daneben immer Blutdruckkontrolle!

Toxizität

Mehrere Fälle mit schweren Überdosierungserscheinungen und tödlichem Ausgang wurden bekannt.

Symptome

Herzklopfen, pektanginöse Beschwerden, reflektorische Bradykardie, Tachykardie, Hypertonie, retrosternale und pharyngeale Schmerzen, ventrikuläre Rhythmusstörungen, Kammerflimmern,

Angst, Kopfschmerz, Photophobie, Schwitzen, Erbrechen

Schwellen der Thyroidea

Kreislaufzentralisation, Schwindel, Schock, Lungenödem, Koma,

Atemlähmung

Verstärkung von Hyperglykämien bei Diabetikern

blasse bis blaßgraue Haut, kalt, schlecht durchblutet
nach paravenöser Injektion Phlebitis, Schorfbildung, später aus-
gedehnte, tiefe Nekrosen
nach längerer Anwendung Myokardnekrose

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie

Infrarot-, UV-Spektrometrie

RIA

Therapie

Phentolamin 5-10mg, wenn nötig wiederholen

Flachlagerung

vorsichtige Infusion eines vasodilatatorisch wirkenden Secaleprä-
parates oder eines anderen Sympatholytikums

bei lokalen Irritationen und Schäden: Phentolamininfiltration, Lo-
kalanästhetika, hot packs

Literatur

Conger, JD.: Effect of acetylcholin on the early phase of rever-
sible norepinephrine-induced acute renal failure. Kidney Int 19(3);
399-405 (1981)

Downing, SE.: Contribution of α -adrenoceptor activation to the
pathogenesis of norepinephrine cardiomyopathy. Circ Res 52(4);
471-8 (1983)

Reichelt, W.: Pharmacological modifications of right-to-left
shunt in tetralogy Fallot with a history of hypoxic attacks: effects
of dehydrobenzperidol and norepinephrine during anaesthesia. Anä-
sthesist 31(8); 383-6 (1982)

NORFENEFRIN

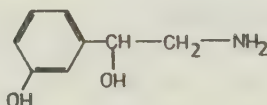
Name

generic name: Norfenefrin

Synonyma: 1-(3-Hydroxyphenyl)-2-aminoethanol; Norphenylefrin;

Summenformel: $C_8H_{11}NO_2$

Strukturformel:



Beschaffenheit

farb- und geruchlose, kristalline Substanz; gut wasserlöslich, löslich auch in Alkohol; SP = 159-160°C; MG = 153,2;

6,19mg Norfenefrin-HCl entsprechen 5mg freie Base

Vorkommen

Adyston^R Retardkps.: 1 Kps. enthält 25mg Norfenefrin-HCl + 25mg
Pholedrinsulfat (Krewel)

Bayrotren^R Kps.: 1 Kps. enthält 10mg Norfenefrin-HCl + 100mg
Heptaminol-HCl (Bayropharm)

Depot-Novadral^R Amp.: 1 Amp. à 1ml enthält 10mg Norfenefrin-HCl
(Gödecke)

Emacosan^R Tropfen: 1ml (20gtt) enthält 6mg Norfenefrin-HCl + 75mg
Pentetrazol (Atmos)

Hypolind^R A Drg.: 1 Drg. enthält 2mg Norfenefrin-HCl + Pflanzen-
extrakte (u.a. 3mg Kampher) (Lindopharm)

Hypolind^R forte Drg.: 1 Drg. enthält 24mg Norfenefrin-HCl
(Lindopharm)

Hypolind^R retard Drg.: 1 Drg. enthält 12mg Norfenefrin-HCl
(Lindopharm)

Norfenefrin retard forte-ratiopharm^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 45mg Nor-
fenefrin-HCl (ratiopharm)

Normotin^R P protrahiert Drg.: 1 Drg. enthält 8mg Norfenefrin-HCl
+ 20mg Etamivan + 100mg Heptaminol-HCl (OTW)

Normotin^R R rapid Tropfen: 1ml (20gtt) enthält 4mg Norfenefrin-HCl
+ 20mg Etamivan + 50mg Heptaminol-HCl (OTW)

- Novadral^R Tropfen: 1ml (20gtt) enthält 6mg Norfenefrin-HCl
(Gödecke)
- Novadral^R Amp.: 1 Amp. á 1ml enthält 10mg Norfenefrin-HCl
(Gödecke)
- Novadral^R per inf.: 1 Amp. á 5ml enthält 50mg Norfenefrin-HCl
(Gödecke)
- Novadral^R retard Drg.: 1 Drg. enthält 15mg Norfenefrin-HCl
(Gödecke)
- Novadral^R retard forte Drg.: 1 Drg. enthält 45mg Norfenefrin-HCl
(Gödecke)
- Ordinal^R forte Drg.: 1 Drg. enthält 20mg Norfenefrin-HCl + 100mg
Octodrin-10-campfersulfonat (Asche)
- Ordinal^R retard Drg.: 1 Drg. enthält 3mg Norfenefrin-HCl + 100mg
Octodrin-10-campfersulfonat (Asche)
- Stagural^R Kps.: 1 Kps. enthält 25mg Norfenefrin-HCl (Stada-Chemie)
- Tonolift^R efeka retard Drg.: 1 Drg. enthält 20mg Norfenefrin-HCl
+ 50mg Etamivan + 50mg Etofyllin (Efeka)
- Tonovit^R Kps.: 1 Kps. enthält 5mg Norfenefrin + Vitamine
(Gödecke)
- Vasazol^R retard Drg.: 1 Drg. enthält 12mg Norfenefrin-HCl
(Hormosan)

Verwendung

Hypotonie, orthostatische Störungen

parenteral bei bestimmten Schockformen, auch nach RR-Abfall durch Reserpin, Phenothiazine, bei Vergiftungen mit Barbituraten, organischen Lösungsmitteln, Morphin, CO, Alkohol

Kontraindikation

Gravidität im letzten Trimenon, während der Geburtshilfe;

Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom, Hypertonie

Wirkungscharakter

nahezu reines α -Sympathomimetikum, schwächere Wirkung als Noradrenalin; minimale β -Wirkung;

Noradrenalin substituiert vollwertig fehlendes Noradrenalin an den Synapsen z.B. bei essentiell, postinfektiösem, toxischem oder postoperativem Noradrenalinmangel, ohne die Wiederauffüllung der Vesikel mit körpereigenem Noradrenalin zu stören. Die Wirksamkeit beträgt 1/25 - 1/30 der Noradrenalinwirkung.

Herz-Kreislauf-System: der periphere arterielle Tonus und damit auch der Blutdruck steigt; venotonisierende Wirkung, der venöse Rückstrom zum Herzen wird gefördert; es kommt zu reflektorischer Bradykardie und Myokardentlastung; Herzkranz- und Zerebralf Gefäße werden nicht beeinflußt.

Norfenefrin hat keine Wirkung auf den Kohlehydrathaushalt.

Wirkungsverstärkung durch trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Guanethidin

Wirkungsabschwächung durch Phenothiazine

Stoffwechselverhalten

Durch die fehlende OH-Gruppe in Position 4 wird Norfenefrin gegenüber Noradrenalin chemisch stabiler, was sich in guter oraler Wirksamkeit und verlängerter Wirkdauer äußert.

80% sind nach 24Std, renal ausgeschieden, 90% nach 48Std.

Der Metabolismus erfolgt über Konjugation und Desaminierung zu m-Hydroxymandelsäure. Die HWZ beträgt 2-2 1/2Std.

Dosierung: Erwachsene 3x/d 6-12mg

Kinder ab 6 Jahren 3x/d 6mg

Kinder ab 12 Jahren 4x/d 6mg

TMD 135mg/d

intravenöse Verabreichung nur nach Verdünnung von 1ml
(= 10mg) mit 20ml Glucoselösung sehr langsam!

Toxizität

LD₅₀ Maus 75mg/kg KG i.v.

Symptome

Blässe, Hypertonie, Tachykardie, pektanginöse Beschwerden, ventrikuläre Rhythmusstörungen bis Kammerflimmern, Bradykardie, Hyperventilation, Dyspnoe, Lungenödem

Muskeltremor, Unruhe, Angst

Nachweis

Dünnschichtchromatographie

Farbreaktion mit diazotiertem p-Nitranilin

Therapie

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung

Phentolamin 5-10mg i.v.

bei extremer Bradykardie Atropin

bei zentralen Symptome Diazepam, Barbiturate

bei Dyspnoe und Lungenödem O₂-Überdruckbeatmung

Literatur

Chernow, B.: Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. Crit Care Med 10(6); 409-16 (114 ref.) (1982)

Laverty, R.: Catecholamines: role in health and disease. Drugs 16(5); 418-40 (1978)

Walker, RF.: The first family (adrenaline, noradrenaline, dopamine, octopamine, tyramine, phenylethanolamine and phenylethylamin). Comp Biochem Physiol (C) 61 C(2); 261-6 (1978)

OCTOPAMIN

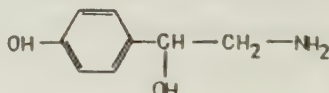
Name

generic name: Octopamin

Synonyma: Norsynephrin; DL-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-aminoethanol;
Desoxynoradrenalin

Summenformel: C_8H_9NO

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, kristallines Pulver, geruchs- und geschmacklos;
im Handel als Hydrochlorid oder Tartrat erhältlich

Vorkommen

Depot-Norphen^R Injektionslösung: 1 Amp. á 1ml enthält 50mg Octo-
pamin-HCl (Byk Gulden)

Norphen^R Kps.: 1 Kps. enthält 60mg Octopamin-tartrat (Byk Gulden)

Norphen^R Tropflösung: 1ml (20gtt) enthält 150mg Octopamin-tartrat
(Byk Gulden)

Norphen^R Injektionslösung: 1 Amp. á 1ml enthält 50mg Octopamin-
tartrat (Byk Gulden)

Norphen^R per infusionem: 1 Amp. á 10ml enthält 500mg Octopamin-
tartrat (Byk Gulden)

Norphen^R retard Drg.: 1 Drg. enthält 150mg Octopamin-tartrat

Norphenovit^RTbl.: 1 Tbl. enthält 60mg Octopamin-tartrat + Vitamine
(Byk Gulden)

Verwendung

orthostatischer Symptomenkomplex, Hypotonien unterschiedlicher
Genese

parenteral bei akuter Kreislaufschwäche, z.B. bei Anästhesie
oder Markose zur Kreislaufstabilisierung intra-oder postoperativ,
bei normovolämischen Schockformen

Kontraindikation

Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom, Prostataadenom, Hypertonie, perinatal, Schockniere, MAO-Hemmer-Therapie

Wirkungscharakter

direktes und indirektes Sympathomimetikum mit überwiegender α -Wirkung;

erhöhter O_2 -Verbrauch, erhöhter Herzindex; Hypoxämie, die auch durch Hyperventilation nicht kompensiert werden kann;

erhöhtes pulmonales Shunt-Volumen, die arterielle O_2 -Spannung sinkt, der physiologische Totraum wird größer

durch periphere α -Wirkung steigt der Widerstand und damit der Blutdruck; auch die Herzfrequenz wird gesteigert;

ab 60mg steigt der Grundumsatz

Uteruskontraktion

Wirkungsverstärkung durch MAO-Hemmer

Wirkungsabschwächung durch Phenothiazine

bei gleichzeitiger Atropingabe kommt es zu Tachykardie

Stoffwechselverhalten

im Unterschied zu Noradrenalin ist Octopamin oral wirksam

Wirkbeginn nach i.v.-Applikation sofort, Wirkdauer 30-50min.

Wirkbeginn nach i.m.-Applikation nach 3-10min.

Dosierung: oral 2-3x/d 60-120mg bei Kindern

2-3x/d 225-675mg bei Erwachsenen

2-3x/d 15-45mg bei Säuglingen und Kleinkindern

parenteral 2-3x/d 50mg s.c. oder i.m.,

25mg i.v., evtl. mehrmals wiederholen

per infusionem 50-100mg pro 500ml Glucose 5% oder NaCl 1sg.

Toxizität

Bisher wurden kaum schwere Vergiftungserscheinungen beobachtet.

Symptome

Wehenauslösung

Herzklopfen, Rhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden, Schwindel, Tremor, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Extrasystolen,

nach chronischem Mißbrauch Psychosen, Halluzinationen

Nachweis

HPLC

RIA

Gas-, Ionenaustauschchromatographie

Therapie

Phentolamin 5-10mg i.v., wenn nötig wiederholen

Flachlagerung

vorsichtige Infusion eines vasodilatatorisch wirkenden Secalepräparates oder eines anderen Sympatholytikums

Literatur

Bucci, L.: Hepatic encephalopathy EEG and octopamine. J Clin Psychiatry 41(5); 175-7 (1980)

Chase, RA.: Serum octopamin, coma and charcoal hemoperfusion in fulminant hepatic failure. Eur J Clin Invest 7(5); 351-4 (1977)

PHENYLEPHRIN

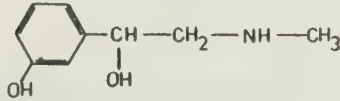
Name

generic name: Phenylephrin

Synonyma: m-Synephrin; 1-(m-Hydroxyphenyl)-2-methylaminomethanol;

Summenformel: $C_9H_{13}NO_2$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, oder fast weißes, geruchloses, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; löslich in Wasser und Glycerol 1:2, in Alkohol 1:4; 1%ige wäßrige Lösung hat pH von 5, 3%ige Lösung ist isoosmolar mit Serum; unverträglich mit Butacain, Alkalien, Eisensalzen und Oxidantien; MG = 203,7; SP = 141-144°C; luftdicht und lichtgeschützt lagern!

Vorkommen

Neo-Synephrin-POS 5% Augentropfen: 10ml enthalten 0,5g Phenylephrin-HCl + 0,1mg Thiomersal (Ursapharm)

Neo-Synephrin-POS 10% Augentropfen: 10ml enthalten 1g Phenylephrin-HCl + 0,1mg Thiomersal (Ursapharm)

Neo-Synephrin^R Augentropfen: 1ml enthält 100mg Phenylephrin in visköser oder wäßriger Lösung (Winthrop)

Verwendung

in der Ophthalmologie als Mydriatikum und Vasokonstriktor; bei Uveitis zur Sprengung hinterer Synechien, zum Provokationstest bei Glaukomverdacht, bei bestimmten Fällen von Sekundärglaukom mit offenem Kammerwinkel

in anderen Ländern auch systemische Anwendung bei hypotonen oder orthostatischen Störungen, paroxysmaler Vorhofftachykardie, allergischen Erkrankungen, lokal in der HNO-Heilkunde

Kontraindikation

Engwinkelglaukom, Rhinitis sicca

höchste Vorsicht bei lokaler Applikation besonders bei Kindern!

Vorsicht auch bei Koronarpatienten, Hypertonie, Hyperthyreose, MAO-Hemmer-Therapie, Gravidität

Wirkungscharakter

direktes Sympathomimetikum, hauptsächlich α -stimulierend; keine zentralnervöse Wirkung; längere, aber schwächere Wirkung als Noradrenalin;

als Folge der α -Stimulation periphere Vasokonstriktion, erhöhter arterieller Blutdruck, reflektorische Bradykardie, verminderte Haut- und Nierendurchblutung

Wirkungsverstärkung durch Guanethidin, Reserpin, trizyklische Antidepressiva, α -Methyldopa

Stoffwechselverhalten

Metabolismus: unsichere Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt;

Wirkbeginn 10-15min. nach i.m.-Injektion, sofortige Wirkung nach i.v.-Gabe; auch bei lokaler Applikation am Auge kann die Wirkung z.B. bei Blutung sofort eintreten;

Wirkdauer nach i.m.-Gabe ca. 1Std., nach i.v.-Verabreichung 20min. Zur Operationsvorbereitung soll die Lösung 30-60min. vor dem Eingriff appliziert werden.

Phenylephrin wird durch Monooxidase abgebaut.

Dosierung: 1 Tropfen (= 5mg der 10%- bzw. 2,5mg der 5%-Lösung)
auf die Cornea oder in den Bindehautsack träufeln.

Toxizität

Besonders bei Neugeborenen und Säuglingen wurden schwere Vergiftungen nach Applikation der 10%-Lösung beobachtet, bei Frühgeborenen auch bei größerer Verdünnung.

Symptome

Hypertonie, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Erbrechen, reflektorische

Bradykardie, Tachykardie, Koronarverschluß, Arrhythmien, Herzinsuffizienz,; diese Symptome treten auch nach lokaler Anwendung auf! Auch Lungenembolie wurde bei Diabetes beobachtet.
nach Injektion Kribbeln, Kältegefühl, Kopfdruck
bei paravenöser Injektion Gewebsnekrose
Kontaktdermatitis

Nachweis

Dünnschicht-, Papier-, Ionenaustauschchromatographie
Infrarot-, UV-Spektrometrie

Therapie

5-10mg Phentolamin i.v., falls nötig, wiederholen
bei starker Bradykardie Atropin
bei ventrikulären Tachyarrhythmien Lidocain

Literatur

- Alder, AG.: Coronary artery spasm induced by phenylephrine eye-drops (letter). Arch Int Med 141(10); 1384-5 (1981)
- Lee, BJ.: Increased blood-pressure following pupillary dilatation with 2,5% phenylephrine-HCl in preterm infants. Pediatr 68(2); 231-4 (1981)
- Mathias, CG.: Allergic contact dermatitis to echothiophate and phenylephrine. Arch Ophthalmol 97(2); 286-7 (1979)
- Rosales, T.: Systemic effects of mydriatics in low weight infants. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 18(6); 42-4 (1981)
- Wellwood, M.: Systemic hypertension with topical administration of 2,5% phenylephrine-HCl (letter). Am J Ophthalmol 93(3); 369-70 (1982)
- Wesley, RE.: Pulmonary embolism in a diabetic patient after ocular 10% phenylephrine. Am Ophthalmol 13(3); 311-3 (1981)

PHOLEDRIN

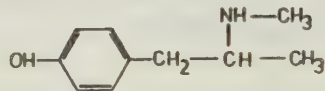
Name

generic name: Pholedrin

Synonyma: 4-(2-Aminomethylpropyl)-phenol; Sympropamin; 4-Hydroxy-
-N, α -dimethylphenethylamin; DL-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-
aminomethylpropan;

Summenformel: $C_{10}H_{15}NO$

Strukturformel:



Beschaffenheit

als Pholedrinsulfat im Handel;

weißes, geruchloses, kristallines Pulver; löslich in Wasser

1:20, unlöslich in Ether, Chloroform, Alkohol; MG = 165,2;

SP = 321°C

Vorkommen

Adyston^R Steckkps.: 1 Kps. enthält 25mg Pholedrinsulfat + 25mg
Norfenefrin-HCl (Krewel)

Veriazol^R Tropfen: 1ml (=20gtt.) enthält 10mg Pholedrinsulfat
+ 100mg Pentetrazol (Knoll)

Veriazol^R Injektionslösung: 1ml enthält 10mg Pholedrinsulfat +
100mg Pentetrazol (Knoll)

Veritol^R Tropfen: 1ml (=20gtt.) enthält 10mg Pholedrinsulfat
(Knoll)

Veritol^R Injektionslösung: 1ml enthält 20mg Pholedrinsulfat
(Knoll)

Verwendung

orthostatische und hypotone Kreislaufstörungen, Kreislaufkollaps,
als Mydriatikum

Kontraindikation

Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom, Prostataadenom,
Hypertonie, Gravidität

Wirkungscharakter

indirektes Sympathomimetikum mit α - und β -Wirkung; keine ZNS-Stimulation in normalen Dosen;
am Herzen positiv inotrop, Erweiterung der Koronarien, Erhöhung des Schlagvolumens
peripher Widerstandserhöhung über Stimulation der α -Rezeptoren
am Auge Pupillenerweiterung
Wirkungsverstärkung durch Guanethidin; bei gleichzeitiger Halothannarkose evtl. Rhythmusstörungen

Stoffwechselverhalten

Wirkdauer 20-30min.

gute orale Resorption

Dosierung: Normaldosis 30mg i.m., 15mg i.v., 10%ige Lösung am Auge
EMD: 50mg i.m., s.c. oder oral; 15mg i.v., orales Depotpräparat 100mg
TMD: s.c. 150mg, i.v. 20mg, oral 200mg, orales Depotpräparat 300mg

Toxizität

Bisher wurden keine schwerwiegenden Vergiftungsfälle beim Menschen beschrieben.

Symptome

Herzklopfen, ventrikuläre Rhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden, Miktionsbeschwerden bis Anurie
im Extremfall Schocksymptomatik

Nachweis

Dünnschicht-, Papierchromatographie
UV-Spektrometrie

Therapie

zuerst Phentolamin 5-10mg i.v., dann Propanolol 2,5-5mg i.v.
Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung
bei eingeschränkter Ausscheidung Furosemid

bei pektanginösen Beschwerden Nitroglycerin

bei Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat

Literatur

Gruber, G.: Evaluation of the effectiveness of Thomasin (etilefrine) in hypotensive and/or orthostatic circulatory disorders in comparison with pholedrine and placebo (a double-blind study). Z Arztl Fortb (Jena) 76(4); 149-53 (1982)

Grünberger, W.: Treatment of hypotension complication pregnancy improves fetal outcome. Med Klin 76(9); 257-60 (1981)

Schreiber, H.: Adyston delayed-action capsules. Treatment of hypotonic blood circulation disorders with Adyston delayed-action capsules. Result of a field-study. ZFA (Stuttgart) 56(28); 1851-8 (1980)

XANTHINDERIVATE

THEOPHYLLIN

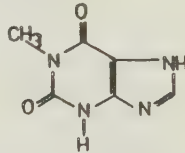
Name

generic name: Theophyllin

Synonyma: 1,3-Dimethylxanthin; 1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin; 3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-1H-purin-2,6-dion

Summenformel: $C_7H_8N_4O$

Strukturformel:



Beschaffenheit

weißes, kristallines, geruchloses Pulver mit bitterem Geschmack; kaum wasserlöslich, schwach basisches Alkaloid; MG = 180,17

Vorkommen

Afonilium^R retard Kps.: 1 Kps. enthält 250mg Theophyllin (Minden)

Afonilium^R retard mite Kps.: 1 Kps. enthält 125mg Theophyllin
(Minden)

Aminophyllin^R Amp.: 1 Amp. à 10ml enthält 240mg Theophyllin-Ethylendiamin
(Promonta)

Aminophyllin^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 100mg Theophyllin-Ethylendiamin
(Promonta)

Aminophyllin^R retard Drg.: 1 Drg. enthält 350mg Theophyllin-Ethylendiamin
(Promonta)

Aminophyllin^R retard 175 Drg.: 1 Drg. enthält 175mg Theophyllin-Ethylendiamin
(Promonta)

Aminophyllin^R Supp.: 1 Supp. enthält 360mg Theophyllin-Ethylendiamin
(Promonta)

Asthma-^R Anfalltbl.: 1 Tbl. enthält 50mg Theophyllin + 20mg Ephedrin + 80mg Phenazon + 10mg Etaverin + 10mg Belladonna-Extrakt + 2mg Khellin + 30mg Coffein
(Hobein)

Asthma-Longoral^R Drg.: 1 Drg. enthält 25mg Theophyllin + 0,1mg Atropinsulfat + 20mg Etaverin-HCl + 30mg Coffein + 25mg Ephedrin-HCl + 15mg Diphenhydramin-HCl +

- 100mg Ethenzamid (Artesan)
- Asthmolysin^R corte Tbl.: 1 Tbl. enthält 24mg Diprophyllin + 1,5mg
Prednisolon + 50mg Coffein + 12mg Ephedrin-HCl
30mg Phenobarbital (Kade)
- Bronchoretard^R Kps.: 1 Kps. enthält 350mg Theophyllin (Minden)
- Bronchoretard^R mite Kps.: 1 Kps. enthält 200mg Theophyllin (Minden)
- Corti-Vitenur^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 100mg Theophyllin + 1,5mg Pred-
nisolon + 15mg Ephedrin-HCl + 10mg Phenobarbital
(Dorsch)
- Euphyllin^R o,12 Amp.: 1 Amp. à 1ml enthält 96,6mg Theophyllin-Mono-
hydrat (M.h.) + 23,4mg Ethylendiamin (Byk Gulden)
- Euphyllin^R o,24 Amp.: 1 Amp. à 10ml enthält 193,2mg Theophyllin-M.h. +
46,8mg Ethylendiamin (Byk Gulden)
- Euphyllin^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 80,5mg Theophyllin-M.h. + 19,9mg
Ethylendiamin (Byk Gulden)
- Euphyllin^R Tropflösung: 1ml (20gtt) enthält 193,2mg Theophyllin-M.h.
+ 46,8mg Ethylendiamin (Byk Gulden)
- Euphyllin^R Supp.: 1 Supp. enthält 289,8mg Theophyllin-M.h. + 70,2mg
Ethylendiamin (Byk Gulden)
- Euphyllin^R o,72 Infusionslösung: 1 Amp. à 5ml enthält 579,6mg Theo-
phyllin-M.h. + 140,4mg Ethylendiamin (Byk Gulden)
- Euphyllin^R Kindersupp. 80mg: 1 Supp. enthält 64,4mg Theophyllin-M.h.
+ 1,6mg Ethylendiamin + 31mg Ethylendiamin-HCl
(entspricht Euphyllin^R 80mg) (Byk Gulden)
- Euphyllin^R Kindersupp. 120mg: 1 Supp. enthält 96,6mg Theophyllin-M.h.
+ 2,4mg Ethylendiamin + 46,5mg Ethylendiamin-HCl
(entspricht Euphyllin^R 120mg) (Byk Gulden)
- Euphyllin^R Inf.lsg. i.m.: 1 Amp. à 2ml enthält 289,8mg Theophyllin-M.h.
+ 70,2mg Ethylendiamin + 4,4mg Cinchocain-HCl
(Byk Gulden)
- Euphyllin^R retard Drg.: 1 Drg. enthält 281,7mg Theophyllin-M.h. +
151,5mg Ethylendiamin (Byk Gulden)
- Euphyllin^R retard mite Drg.: 1 Drg. enthält 140,9mg Theophyllin-M.h.
+ 75,5mg Ethylendiamin (Byk Gulden)
- Euspirax^R Drg.: 1 Drg. enthält 200mg Cholintheophyllinat (Asche)

- Neobiphyllin^R 0,32 Amp.: 1 Amp. à 2,3ml enthält 80mg Theophyllinat
+ 120mg Proxyphyllin + 120mg Diprophyllin
(Trommsdorff)
- Neobiphyllin^R 0,80 Amp.: 1 Amp. à 10ml enthält 200mg Theophyllin
+ 300mg Proxyphyllin + 300mg Diprophyllin
(Trommsdorff)
- Neobiphyllin^R Supp.: 1 Supp. enthält 125mg Theophyllin + 180mg Pro-
xyphyllin + 187mg Diprophyllin (Trommsdorff)
- Neobiphyllin^R retard Drg.: 1 Drg. enthält 75mg Theophyllin + 112,5mg
Proxyphyllin + 112,5mg Diprophyllin
(Trommsdorff)
- Peripherin^R Amp.: 1 Amp. enthält 85mg Theophyllin-Ephedrin + 129mg
Etofyllin + 39mg Theophyllin-H₂O (Homburg)
- Peripherin^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 7,08mg Theophyllin-Ephedrin + 10,8mg
Etofyllin + 3,2mg Theophyllin-H₂O (Homburg)
- Peripherin^R Tropfen: 1ml (25gtt) enthält 42,4mg Theophyllin-Ephedrin
+ 65mg Etofyllin + 19mg Theophyllin-H₂O
(Homburg)
- Perphyllon^R Amp.: 1 Amp. à 2ml enthält 85mg Etofyllin + 25mg Theo-
phyllin-M.h. + 30mg Papaverin-HCl + 0,1mg
Atropin-methonitrat. (Homburg)
- Perphyllon^R Supp. für Erwachsene/Kinder: 1 Supp. enthält 191mg/17mg
Etofyllin + 57mg/5mg Theophyllin-M.h. +
80mg/20mg Papaverin-HCl + 0,3mg/0,15mg
Atropin-methonitrat + 15mg Phenobarbital
(Homburg)
- Perphyllon^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 154mg Etofyllin + 46mg Theophyllin-
M.h. + 50mg Papaverin-HCl + 0,15mg Atropin-
methonitrat + 15mg Phenobarbital (Homburg)
- Phyllotemp^R retard Tbl.: 1 Tbl. enthält 225mg Theophyllin
(Mundipharma)
- Proxy-Retardoral^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 250mg Theophyllin (Artesan)
- Ravalgen^R Kps.: 1 Kps. enthält 100mg Proxyphyllin + 120mg Isonitol-
nicotinat + 25mg Pentetrazol (Zirkulin)
- Solosin^R Tropfen: 1ml (25gtt) enthält 104mg Theophyllin
(Cassella-Riedel)
- Solosin^R Amp.: 1 Amp. à 5ml enthält 208mg Theophyllin (Cassella-Riedel)

- Spantin^R Amp.: 1 Amp. á 1ml enthält 100mg Proxiphyllin (Pharmaca)
- Spantin^R retard-Tbl.: 1 Tbl. enthält 300mg Proxiphyllin (Pharmaca)
- Theo-Alvonat^R Drg.: 1 Drg. enthält 100mg Theophyllin + 0,3mg
k-Strophantin (Gödecke)
- Theo-Caradrin^R Drg.: 1 Drg. enthält 91mg Theophyllin + 0,25mg Pro-
scillaridin (Asta)
- Theo-Dioxanin^R Drg. 1/5: 1 Drg. enthält 250mg Proxiphyllin + 0,2mg
 α -Acetyldigoxin (Boehringer Ingelheim)
- Theo-Dioxanin^R Drg. 1/10: 1 Drg. enthält 125mg Proxiphyllin + 0,1mg
 α -Acetyldigoxin (Boehringer Ingelheim)
- Theo-Heptylon^R Amp.: 1 Amp. á 5ml enthält 500mg Heptaminol-7-Theo-
phyllinacetat (Delalande)
- Theo-Heptylon^R Tbl.: 1 Tbl. enthält 500mg Heptaminol-7-Theophyllin-
acetat (Delalande)
- Theo-Heptylon^R Tropfen: 1ml (25gtt) enthält 400mg Heptaminol-7-
Theophyllinacetat (Delalande)
- Theo-Lanicor^R Drg. 1/8: 1 Drg. enthält 0,125mg digoxin + + 50mg Theo-
phyllin-M.h. + 50mg Theobromin
(Boehringer Mannheim)
- Theo-Lanicor^R Drg. 1/4: 1 Drg. enthält 0,25mg Digoxin + 50mg Theo-
phyllin-M.h. + 50mg Theobromin
(Boehringer Mannheim)
- Theo-Lanitop^R Drg.: 1 Drg. enthält 75mg Theophyllin + 0,1mg Methyl-
digoxin (Boehringer Mannheim)
- Theophantin^R Amp. 1/8: 1 Amp. enthält 0,125mg k-Strophantin + 250mg
Proxiphyllin (Hameln)
- Theophantin^R Amp. 1/4: 1 Amp. enthält 0,250mg k-Strophantin + 250mg
Proxiphyllin (Hameln)
- Theo-Talusin^R Drg. 0,25/0,50: 1 Drg. enthält 0,25mg/0,50mg Proscilla-
ridin + 75mg Etophyllin (Knoll)
- Theophyllin-Ethylendiamin^R 0,12 Amp.: 1 Amp. á 1ml enthält 120mg
TheophyllinEthylendiamin (Drobenä)
- Theophyllin-Ethylendiamin^R 0,24 Amp.: 1 Amp. á 10ml enthält 240mg
Theophyllin-Ethylendiamin (Drobenä)

Verwendung

Krampfstörungen der Bronchialwege bei chronischer Bronchitis, Emphysebronchitis, Lungenemphysem, Bronchialasthma, kardiales Asthma

Wirkungscharakter

Molekularer Wirkmechanismus:

Als Inhibitor der Phosphodiesterase, die cAMP spaltet, erhöht Theophyllin die cAMP-Konzentration in der Zelle; cAMP verstopft die Calcium-Kanäle der Zellmembran, der Calcium-Reflux wird gedrosselt und damit auch die ATPase-Aktivität; als Folge erschlafft die Muskulatur.

Ein zweiter Wirkmechanismus wird für Theophyllin als kompetitiver Hemmstoff am Adenosinrezeptor diskutiert; da Adenosin zur Freisetzung von Histamin benötigt wird, könnte so die antiallergische Wirkung von Theophyllin erklärt werden.

Wirkungen auf die einzelnen Organe und -systeme:

- ZNS: allgemeine motorische, sensorische, vegetative und psychische Stimulation

Cortex: gesteigerte Willkürmotorik, Verbesserung der Stimmungslage, verkürzte Reaktionszeit, erleichterter Lernprozeß, gesteigertes Erinnerungsvermögen

Medulla oblongata: Stimulierung des Atemzentrums, der pressorischen Zentren, der Vaguskerne, Herabsetzung der Schwelle für CO_2 - und H^+ -Rezeptoren

Rückenmark: bei hohen Dosen zunächst epileptiforme, dann tonische Krämpfe

- Herz-Kreislauf-System:

Herz: erhöhte Herzfrequenz, Kontraktionskraft und Auswurfleistung; der venöse Füllungsdruck sinkt durch verstärkte Entleerung der Kammern (beim Gesunden wird sofort gegenreguliert, beim Herzkranken steigt die Auswurfleistung); Verstärkung von β -Stimulationen; erhöhte Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark und an adrenergen Nervenendigungen;

Blutgefäße: meist überwiegt die dilatierende Wirkung über die

Konstriktion durch Stimulierung des Vasomotorenzentrums; die dilatierende Wirkung wirkt sich besonders an den Nieren-, Pulmonal-, Koronar- und peripheren Gefäßen aus. An den Hirngefäßen konstringiert Theophyllin die Arteriolen und führt so zur Abnahme der Durchblutung und der O_2 -Spannung; dieser Effekt wird für die Erleichterung bei Kopfschmerzen verantwortlich gemacht.

Blutdruck: aufgrund der antagonistischen Wirkungen (Blutdruck-erhöhung durch Stimulierung des Vasomotorenzentrums und des Herzens, Blutdrucksenkung durch zentrale Vaguserregung und periphere Dilatation) sind keine allgemeingültigen Prognosen möglich; die Tendenz geht in Richtung leichte Blutdrucksenkung bei niedrigen, und Drucksteigerung bei höheren Dosen.

- Muskulatur:

glatte Muskeln: Theophyllin führt besonders an der Bronchialmuskulatur bei vorheriger Konstriktion zu Erschlaffung, als Folge steigt die Vitalkapazität und sinkt die Resistance.

Auch die Gallenwege erschlaffen, therapeutisch genutzt vor allem bei morphinbedingten Spasmen.

Skelettmuskulatur: Die Kontraktionskraft steigt, die Muskeln sind weniger ermüdbar. Dafür wird erhöhte Acetylcholinausschüttung und Einfluß auf die Calcium-Verteilung diskutiert.

- Niere: Über kurze Zeit steigt die Urinproduktion durch Erhöhung der Nierendurchblutung und der GFR aufgrund der positiven Herz-wirkung, durch erniedrigte tubuläre Nettoresorption von NaCl und durch überproportionale Zunahme der Nierenmarkdurchblutung und dadurch geringere Harnkonzentrierung.

- Blutgerinnung: Die Gerinnungszeit wird verkürzt durch erhöhte Konzentration von Faktor V; auch die Prothrombin- und Fibrinogenkonzentration steigt.

- Metabolismus: Der Gesamtumsatz ist erhöht; verstärktes Abatmen von CO_2 , wobei der respiratorische Quotient anfangs steigt, dann kompensatorisch aber wieder abfällt; erhöhte Kreatininausscheidung; Verstärkung der Katecholaminwirkung durch synergistische Erhöhung von cAMP; Folge davon ist erhöhte Lipolyse, Glykogenolyse und Gluconeogenese.

- Magen-Darm-Trakt: erhöhte Magensaftsekretion und Enzymproduktion; dadurch im Extremfall Ulcus und Blutungen; Brechreiz und Erbrechen sind zentral bedingt.
- Immunsystem: Theophyllin wirkt allergenprotektiv schon bei Spiegeln von 3mg/l. Es unterdrückt die IgE-Antikörperantwort und hemmt die Freisetzung von Mastzellmediatoren.

Stoffwechselverhalten

Resorption: wasserfreies Theophyllin wird vollständig resorbiert und ist zu 100% bioverfügbar. Die im Handel befindlichen Präparate werden, je nach galenischer Aufbereitung, zu 70-100% resorbiert; unterschiedliche Plasmaspiegel bei gleicher Dosierung ergeben sich aus individuellen Unterschieden des Theophyllinmetabolismus und der Pharmakokinetik.

Einfluß der Mahlzeiten: nüchtern oder mit Flüssigkeit oder nach eiweißreicher Nahrung wird Theophyllin schneller, nach kohlehydrat- oder fettreicher Nahrung langsamer, aber vollständiger resorbiert.

Metabolismus: ca. 90% des Theophyllins werden in der Leber abgebaut, wahrscheinlich vom P 448-Oxidase-System, ca. 35% davon zu 3-Methylxanthin, 15% zu 1-Methylxanthin und 40% zu 1,3-Dimethylharnsäure, und renal ausgeschieden; die restlichen 8-10% werden unverändert renal eliminiert. Die mittlere hepatische Clearance beträgt 40-50mg/kg/h, die Plasmaeiweißbindung 60% oder weniger.

Die HWZ beträgt beim Erwachsenen 7-8Std., beim Kleinkind 3,5Std., beim Früh- oder Neugeborenen 20-30 (!) Std.

Verlängerte HWZ besteht bei verschiedenen Erkrankungen (Lungenödem, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, einige Virusinfekte) bei kohlehydratreicher Ernährung, bei Einnahme verschiedener Medikamente (Erythromycin, Lincomycin, Oleandomycin, Cimetidin).

Verkürzte HWZ besteht nach Enzyminduktion durch Phenobarbital und Rifampicin, bei akuten Exazerbationen, bei Rauchern und Ex Rauchern (HWZ ungefähr 4Std.)

Dosierung:

Parenterale Therapie (bei schweren akuten Exazerbationen, Status asthmaticus)

Erwachsene Initialdosis 340-480mg = ca. 5,6mg/kg KG

Erhaltungsdosis 0,7mg/kg KG/h

TMD 1000-1200 (1500) mg

Kinder Initialdosis 4-6mg/kg KG

Erhaltungsdosis 15mg/kg KG/d als Dauerinfusion

Orale Langzeittherapie (bei chronischen Atemwegserkrankungen)

	Anfangsdosis (mg/kg KG)	Erhaltungsdosis (mg/kg KG)
Frühgeborene	5-5,5	1-2 2x/d
Säuglinge (6-24 Wochen)	5-6	4 2-3x/d
Säuglinge (6-12 Monate)	6-7	5-6 3x/d
Kleinkinder (1-4 Jahre)	6-7	6 3x/d
Kinder (4-12 Jahre)	6-6,5	5,5 3x/d
Erwachsene (bis 50 Jahre)	5	4-5 3x/d
Erwachsene	4	3-3,5 3x/d

Maximale Tagesdosis 750-1000mg

Resorption von Suppositorien nahezu vollständig; gute Alternative bei oraler Unverträglichkeit

optimal wirksame Plasmaspiegel 10-12mg/l, bei Früh- und Neugeborenen weniger

Bei adipösen Patienten Dosis auf Normalgewicht beziehen!

Toxizität

LD₅₀ Meerschweinchen s.c. 186mg/kg KG

LD₅₀ Maus i.p. 37mg/kg KG

Letaldosis bei Kindern ca. 83-90mg/kg KG (bei einem 2-jährigen Kind sind das ca. 10 Aminophyllin-Tabletten)

Zahlreiche Vergiftungsfälle Überwiegend durch Fehldosierung oder akcidentell bei Kleinkindern nach Aufnahme von 12-15mg/kg KG sind vorgekommen.

Besonders Kinder sind sehr empfindlich gegenüber erhöhten Theophyllin-Dosen; 25mg/kg KG dürfen nicht überschritten werden; das entspricht bei einem 2-jährigen Kind 3 Aminophyllin-Tabletten!

Symptome

bei Plasmaspiegeln über 15mg/l Magenbeschwerden, Schlafstörungen, Unruhe, Tremor

bei Plasmaspiegeln über 20mg/l Erbrechen, Übelkeit, Durchfälle, Kopfschmerzen

bei Plasmaspiegeln über 40mg/l zunehmende Blässe, große Unruhe, Tachykardie, Arrhythmien, gehäuftes Erbrechen mit zum Teil blutigem Mageninhalt, Tremor, epileptiforme Krämpfe, evtl. Hyperthermie (bis 40°C und mehr), Asphyxie, Übergang in Schockzustand, Exitus durch Kreislaufversagen und Ateminsuffizienz

bei Früh- und Neugeborenen treten schon bei Konzentrationen von 5-7mg/l folgende Symptome auf: Tachykardie, Erbrechen, gastrointestinale Störungen, Nierenschäden, verzögerter Schluß des Ductus Botalli, veränderte Plättchenaggregation, Krämpfe (häufig ohne Vorwarnung!)

Wegen der geringen therapeutischen Breite und den trotz gleicher Behandlung oft unterschiedlichen Plasmaspiegeln ist eine häufige Überprüfung des Plasmaspiegels während der Behandlung mit Theophyllinpräparaten unbedingt notwendig!

Nachweis

Hochdruck-Kationenaustausch-Chromatographie

RIA

EMIT

Therapie

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung, Natriumsulfat
im Schock Plasmaexpander, Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat
bei Krämpfen Diazepam, keine Barbiturate!

bei Hyperthermie kalte Kompressen, Eisbeutel

Beatmen

β -Blocker zur Dämpfung der Übererregbarkeit des Sympathicus

Hämoperfusion

Hämodialyse

Besonderheiten

Die neben Theophyllin im Handel befindlichen Xanthinderivate zeigen durchwegs gleiches Wirkspektrum bei allerdings schwächerer Wirksamkeit, weswegen es auch im allgemeinen zu weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen bzw. Überdosierungserscheinungen kommt.

Unterschiede der einzelnen Substanzen zu Theophyllin:

Acephyllin	enthalten in Etaphydel ^R (Delalande) kaum orale Resorption schnelle Ausscheidung, HWZ 47min.
Diprophyllin	enthalten in Asthmolysin ^R (Kade), Diprophyllin ^R (Chemipharm), Asth-Med ^R (Sagitta) zu 75% oral resorbiert HWZ 2Std. Wirkung = 1/8 der Theophyllinwirkung
Proxiphyllin	enthalten in Spantin ^R (Pharmacia), Spasmolysin ^R (Kade), Ravalgen ^R (Zirkulin) gute orale Resorption Wirkung = 1/10 der Theophyllinwirkung
Theobromin	enthalten in Bronchisan ^R (Atmos) nicht ZNS-gängig Wirkung = 1/2 der Theophyllinwirkung

Literatur

Ehlers, SM., Zaske, DE., Sawchuk, RJ.: Massive theophylline overdose. Rapid elimination by charcoal hemoperfusion. JAMA 240; 474 (1978)

Helliwell, M., Berry, D.: Theophyllin poisoning in adults. Br Med J 11; 1114 (1979)

Lawyer, C., Aitchinson, J., Sutton, J., Bennett, W.: Treatment of theophylline neurotoxicity with resin hemoperfusion. Ann Intern Med 88; 516-7 (1978)

Mary, E.: Management of theophylline intoxication with charcoal column hemoperfusion. N Engl J Med 300(1); 24-26 (1979)

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med.
H.-B. Hadorn und Herrn Prof. Dr. Dr. D. Adam für
die Überlassung des Themas und für Übernahme und
Durchsicht der Arbeit danken.

Weiter gilt mein Dank Herrn Willi Schüller und
Frau Beatrix Andree, die zum Gelingen der Arbeit
beigetragen haben.

L E B E N S L A U F

Brigitte Maria Weber, geb. am 08.12.1958 in Traunstein

Eltern: Dr. Hildegard und Dr. Peter Weber

- 1965 - 1969 Besuch der Volksschule in Saal an der Donau
- 1969 - 1978 Besuch des neusprachlichen Zweiges des Donau-Gymnasiums Kelheim
- Juni 1978 Abitur
- 1978 - 1980 Studium der Humanmedizin, Vorklinik, an der Universität Regensburg
- 1980 - 1985 Studium der Humanmedizin, Klinik, an der Technischen Universität München
- Okt. 1985 Beendigung des Medizinstudiums mit dem 3. Staatsexamens

